

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde

(Geschäftsführende Direktorin: Prof. Korbmacher-Steiner)

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Marburg und  
Gießen GmbH  
Standort Marburg

**Korrelation des CALCIVIS® Imaging Systems mit visuellen  
Verfahren zur Erfassung von aktiven  
kariösen Läsionen an Milchzähnen –  
eine in-vitro Studie**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Johanna Moos

aus Gießen

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

Marburg am: 10.09.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referentin: Prof. Dr. A. Jablonski-Momeni

Korreferent: Prof. Dr. T. Auschill



Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Meinen Eltern gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1 Ätiologie der Zahnkaries	3
2.2 Epidemiologie der Zahnkaries	5
2.3 Verfahren zur Erfassung von aktiven kariösen Läsionen	7
2.3.1 Visuell-taktile Methoden	7
2.3.2 Das CALCIVIS®-System	9
<b>3 Zielsetzung und Fragestellung</b>	<b>12</b>
<b>4 Material und Methode</b>	<b>14</b>
4.1 Versuchsdesign	14
4.2 Auswahl und Vorbereitung des Untersuchungsmaterials	15
4.3 Kodierung und Dokumentation der Prü fzähne	15
4.4 Auswahl der Messpunkte	16
4.5 Untersucher	16
4.6 Visuell-taktile Detektion	17
4.7 Untersuchung durch CALCIVIS®	21
4.7.1 Statistische Auswertung	25
4.7.1.1 Kreuztabellen	25
4.7.1.2 McNemar (Chi-Quadrat)	25
4.7.1.3 Cohens Kappa	26
4.7.1.4 Spearmans Korrelationskoeffizient	26
4.7.1.5 Wilcoxon Test	26
4.7.1.6 Intra-Class-Correlation Coefficient (ICC)	27
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>28</b>
5.1 Häufigkeitsverteilung der visuellen Untersuchung	28
5.2 Vergleich der ersten und zweiten Untersuchung durch CALCIVIS®	31
5.3 Reproduzierbarkeit des CALCIVIS® Imaging Systems	34
5.4 Korrelation der visuellen Untersuchungen und der Messung durch CALCIVIS®	35
5.5 Auswertung der Rastereinteilung	36
5.6 Reproduzierbarkeit der Auswertung mittels Raster	39
<b>6 Diskussion</b>	<b>40</b>
6.1 Diskussion der Problemstellung	40
6.2 Diskussion von Material und Methode	41
6.2.1 Auswahl und Lagerung der Zähne	41

6.2.2	Visuell-taktile Untersuchung .....	42
6.2.3	Biolumineszenzmessung mit CALCIVIS® .....	43
6.2.4	Studiendesign .....	44
6.3	Diskussion der Ergebnisse .....	45
6.3.1	Häufigkeitsverteilung der visuellen Untersuchung.....	45
6.3.2	Vergleich der ersten und zweiten Messreihe durch CALCIVIS® ....	46
6.3.3	Reproduzierbarkeit des CALCIVIS® Imaging Systems .....	47
6.3.4	Korrelation der visuellen Untersuchung und der Auswertung mittels CALCIVIS® .....	48
6.3.5	Auswertung der Rastereinteilung.....	49
6.4	Schlussfolgerung und klinische Relevanz.....	50
<b>7</b>	<b>Zusammenfassungen.....</b>	<b>52</b>
7.1	Zusammenfassung Deutsch.....	52
7.2	Zusammenfassung Englisch.....	54
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Materialliste .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>Verzeichnis akademischer Lehrer .....</b>	<b>70</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>71</b>

# 1 Einleitung

Die Zahnkaries zählt noch immer zu einer der häufigsten Krankheiten der Welt. Ein deutlicher Rückgang konnte zwar in den letzten Jahren verzeichnet werden [Marthaler, 2004], die Diagnosefindung stellt Zahnärzte von heute aber dennoch vor eine große Herausforderung. Die WHO (World Health Organization) definiert eine Karies als dann behandlungsbedürftig (D3-Niveau), wenn Dentin sichtbar oder unterminierter Schmelz mit erweichten Rändern tastbar ist [WHO, 2013]. Doch immer häufiger sieht sich ein Zahnarzt nicht mit solchen eindeutigen Kavitäten konfrontiert, sondern mit Initialläsionen, deren es besonderen Augenmerk bedarf. Zur Diagnosefindung stehen dem Behandler viele Verfahren zur Verfügung. Neben rein visuellen Indizes können auch Möglichkeiten wie die Röntgendiagnostik und Fluoreszenzverfahren, um nur einige Beispiele zu nennen, genutzt werden. Doch nicht nur das Erkennen einer Läsion, sondern auch deren Aktivitätseinschätzung, vor allem bei Initialläsionen, spielen eine wichtige Rolle, um geeignete Therapiemaßnahmen einleiten zu können. So können viele aktive erste Läsionen durch geeignete Maßnahmen wie Nutzung von Fluoriden gestoppt und in ein inaktives Stadium überführt werden, was dem heutigen minimal-invasivem Behandlungsanspruch, weg von restaurativen Maßnahmen, entspricht. Gut erprobt, hinsichtlich der Aktivitätseinschätzung einer kariösen Läsion, sind die visuell-taktilen Kriterien nach ICDAS und Nyvad [ICDAS Coordinating Committee, 2009, Nyvad et al., 1999]. Allerdings gibt es neben diesen beiden Systemen nur wenige Alternativen, um die Aktivität einer kariösen Läsion vorherzusagen.

Ein neues System, welches kürzlich auf den Markt gekommen ist, ist das CALCIVIS® Imaging System (Calcivis Ltd., Edinburgh, UK). Durch ein fotosensitives Protein, welches freie Calciumionen an der Zahnoberfläche bindet und dadurch ein blaues Licht emittiert (Biolumineszenz), kann der Aktivitätsgrad einer Läsion dargestellt werden. Bisher existieren nur wenige Studien, die auch die Aktivität einer Läsion miteinbeziehen.

Ziel dieser Arbeit war es, CALCIVIS® mit der herkömmlichen visuell-taktilen Methode ICDAS und den Nyvad-Kriterien in Bezug auf Milchzähne zu vergleichen, um so dessen Reliabilität zu prüfen.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die Zahnkaries im Allgemeinen und dessen Entstehung gegeben werden. Desweiteren sind die bisher verwendeten visuell-taktilen Verfahren zur Erfassung der Aktivität von kariösen Läsionen dargestellt.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Ätiologie der Zahnkaries

Es ist lange bekannt, dass die Zahnkaries eine lokalisierte und noch dazu multifaktoriell bedingte Erkrankung ist. Der erste, der dies schon im Jahre 1889 erkannte, war *Miller* [1889]. Er fand heraus, dass kariogene Mikroorganismen der Mundhöhle aus niedermolekularen Kohlenhydraten Säuren bilden, welche die Zahnhartsubstanz angreifen und zu deren Demineralisation beitragen. Diese noch heute anerkannte 'chemisch-parasitäre Theorie' wurde daraufhin ergänzt, indem nicht nur die Zähne selbst als Ursache gesehen wurden, sondern vor allem die Plaque als Entstehungsgrundlage herangezogen wurde [Klimm, 1997]. *Keyes* [1962] kam so zu 3 ineinandergreifenden Faktoren, die vorliegen müssen, um einer Karies Vorschub zu leisten: Wirt, Plaque und Substrat. *König* [1971] ergänzte dieses Modell durch den Faktor Zeit. Die Dauer der Plaqueretention und auch die Häufigkeit des Substratangebots spielen hierbei eine große Rolle in der Entstehung einer Läsion. Nur durch Vorliegen aller vier Faktoren, kann es somit zu einer Karies kommen. Als weitere sekundäre Faktoren seien der Speichelfluss und -menge, Zahnfehlstellungen und sozioökonomische Faktoren genannt, die einen nicht minder großen Einfluss auf die Zahnhartsubstanz haben [Lehmann et al., 2015]. Ausgangsort für den Angriff auf die Zahnhartsubstanz ist die Plaque, ein ausgereifter zäher Zahnfilm, bestehend aus Bakterien, Nahrungsrückständen und Speichelbestandteilen [Hellwig et al., 2013]. Auf einer sauberen Zahnoberfläche kommt es zunächst zur Anlagerung von Proteinen und Kohlenhydraten aus dem Speichel, wodurch ein so genanntes sekundäres Schmelzoberhäutchen entsteht - die Pellikel. Durch weitere Adhäsions- und Teilungsvorgänge der Bakterien kommt es zum Wachstum der Plaque, die sich mit zunehmender Dicke den Selbstreinigungskräften der Mundhöhle entzieht [Hellwege, 2003]. Das Einwirken von Substraten, vor allem Saccharose, bewirkt die Bildung von Laktat. Eine besondere Stellung wird dabei *S. mutans* beigemessen, welche besonders kariogen wirken sollen [Lehmann et al., 2015]. Die gleichzeitige Senkung des pH-Wertes in der Plaque bewirkt ein Herauslösen von Phosphat- und Calciumionen, welche in Richtung des Konzentrationsgradienten an die Oberfläche diffundieren. Es kommt zur Demineralisation.

Kritische Werte für solche Prozesse liegen hier bei pH 5,2-5,7 für den Schmelz und bei pH 6,2-6,7 für das Dentin [Heidemann, 2005]. Nach einem solchen Vorgang dauert es fast 60 Minuten, bis es zu einer Neutralisation vorrangig durch den Speichel kommt, wobei freie Calcium- und Phosphationen wieder in die geschädigten Bereiche eingelagert werden (Remineralisation) [Kidd, 2005]. Hierdurch lässt sich auch die Wichtigkeit der, wie oben schon erwähnt, Häufigkeit einer Einwirkung von Substrat erklären. Durch eine häufige Aufnahme von Substraten in kurzen Zeitintervallen kann der pH-Wert nicht in seinen neutralen Bereich zurückkehren.

Der kariogene Prozess wird somit als ein dynamisches Vorgehen zwischen De- und Remineralisationszyklen verstanden. Erst durch ein Ungleichgewicht dieser beiden Zyklen hin zu einem Überwiegen der Demineralisationsphasen kommt es zur Ausbildung eines Läsionskörpers und zur klinisch sichtbaren Zahnkaries [Meyer-Lückel et al., 2012]. Dennoch ist die Zahnkaries wie jede andere Erkrankung auch durch Phasen der Stagnation, Remission und Progression gekennzeichnet. Kariesprotektiv und auch stoppend sei hier das Fluorid genannt [Hansen et al., 2017, Tubert-Jeannin et al., 2011]. Durch Einbau in die Zahnhartsubstanz ist diese vor sauren Angriffen geschützt.

Zu den sogenannten Kariesprädispositionsstellen, an denen ein Zahnhartsubstanzverlust gehäuft beobachtet wird, zählen Approximallflächen, Fissuren und Grübchen und das zervikale Drittel der Zahnkrone. Diese Bereiche entziehen sich besonders leicht der Selbstreinigung durch den Speichel, die Zunge und der Wange [Hellwig et al., 2013]. Vor allem an frisch durchgebrochenen Zähnen kann vermehrt eine kariöse Läsion der Okklusallflächen beobachtet werden. Dies wird auf eine fehlende Selbstreinigung während des Kauaktes zurückgeführt, da ein Kontakt zum Antagonisten noch fehlt und diese Bereiche der Zahnreinigung nur schwer zugänglich sind [Carvalho et al., 1989]. Außerdem ist der Schmelz zu diesem Zeitpunkt noch sehr anfällig, da nur wenige De- und Remineralisationszyklen, auch posteruptive Schmelzreifung genannt, durchlaufen worden sind [Lussi et al., 1995].

Die Karies der Milchzähne unterscheidet sich weder histologisch noch ätiologisch von der bleibender Zähne. Durch weniger Hartsubstanz ist die Pulpa allerdings schneller erreicht als in der zweiten Dentition [Hellwig et al., 2013].



## 2.2 Epidemiologie der Zahnkaries

Neue Daten der WHO geben bekannt, dass 20-90% der 6-jährigen Kinder in Europa Karies haben. Im Alter von 12 Jahren sind durchschnittlich 0,5-3,5 Zähne betroffen. Nahezu 100% der Erwachsenen haben Karieserfahrung [Jakab, 2016]. Somit ist die Zahnkaries immer noch als eines der größten Krankheitsphänomene auf der Welt zu betrachten. Dennoch kann seit einigen Jahren ein Rückgang des Kariesaufkommens in der Bevölkerung beobachtet werden, wie *Marthaler* [2004] in verschiedenen Regionen Europas zeigt. Aber auch andere Studien belegen einen solchen Rückgang [Pieper, 1998, Pieper, 2001, Pieper, 2004, Pieper, 2009], welcher auf Ernährungsberatung, Fissurenversiegelungen, erweiterte Prophylaxemaßnahmen, Fluoridierungsmaßnahmen und ein verbessertes Mundgesundheitsystem zurück zu führen ist [Momeni et al., 2007, WHO, 2013, Pieper et al., 2007, Pieper et al., 2013, Winter et al., 2015]. Die fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) zeigt die Wichtigkeit solcher Maßnahmen deutlich auf: 70,3% der 12-jährigen Kinder leben mit einer Fissurenversiegelung, Kinder ohne Fissurenversiegelung haben dagegen eine dreifach erhöhte Karieserfahrung [Jordan et al., 2016].

Mit Hilfe des so genannten DMFT bzw. dmft für Milchzähne wird die Zahngesundheit beurteilt. Er gibt die Anzahl an kariösen, fehlenden oder gefüllten Zähnen an. So waren es nach einer Erhebung der DAJ (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnspflege) 2009 bei den 6-7-jährigen Kindern DMFT-Werte von 1,3-2,56. Dies entspricht einer Reduktion von 43,5% seit 1994/95. Aber auch in der Gruppe der 12-jährigen (DMFT 0,56-1,06) und 15-jährigen (DMFT 0,93-2,02) konnte ein solcher Erfolg festgestellt werden [Pieper, 2009]. Laut DMS V sind 81% der 12-jährigen kariesfrei, womit sich die Anzahl an kariesfreien Gebissen von 1997-2004 verdoppelt hat [Jordan et al., 2016].

Dennoch kommt es gehäuft zu einer Polarisierung der Gruppen mit Kariesbefall, was bedeutet, dass eine kleine Gruppe insgesamt einen großen Anteil des Kariesbefalls auf sich bezieht und die andere Gruppe gar keine Karieserfahrung gemacht hat [Robert-Koch-Institut, 2015, Nolden, 1994, Pieper et al., 1990]. Ein solch erhöhtes Kariesaufkommen wird vielfach mit dem sozialen Status in Verbindung gebracht [Pieper et al., 2012]. *Winter et al.* [2015] zeigten in einer

Studie, das auch Maßnahmen wie die Gruppenprophylaxe bei Kindern, die aus einer sozial niederen Schicht stammen, weniger greifen. Der von *Brathall* [2000] im Jahr 2000 eingeführte 'Significant Caries Index', bezieht sich auf das Drittel der Population mit den höchsten DMFT-Werten. Dieser betrug 1994/95 zwischen 4,88 und 6,41. 2014 lagen diese Werte bereits nur noch zwischen 1,4 und 2,0 [Jordan et al., 2016, Pieper, 2004]. Auch hier konnte ein deutlicher Rückgang verzeichnet werden. Das bedeutet, dass es zwar immer noch zu einer Polarisierung kommt, aber auch Kinder mit hoher Karieserfahrung von prophylaktischen Maßnahmen profitieren [Santamaria et al., 2015].

Als Kariesprädispositionsstellen, also solche Stellen, an denen Zähne besonders häufig von Karies befallen sind, gelten bis zum vierten Lebensjahr die Fissuren der Milchmolaren und die Zahnhäse der Milchfrontzähne, wobei sich dies auf die Approximalstellen der Milchmolaren verschiebt [Willershausen-Zönnchen, 1995]. Ähnlich verhält es sich in der bleibenden Dentition. Noch bis zum 12. Lebensjahr stellen die Fissuren und Grübchen der ersten Molaren die Hauptlokalisation der Karies dar [Hannigan et al., 2000]. Erst ab dem 13. Lebensjahr kommt es zu einer Verlagerung auf die Approximalstellen [Mejare et al., 2004]. Vor allem Kinder, die bereits Karieserfahrung an Milchzähnen gemacht haben, haben ein erhöhtes Risiko auch an ihren bleibenden Zähnen betroffen zu sein [Du et al., 2016]. „Über 60% der Kinder mit kariösen zweiten Milchmolaren weisen bereits im Durchbruchstadium des ersten permanenten Molaren eine Fissurenkaries auf.“ [Willershausen-Zönnchen, 1995].

Zu beobachten ist allerdings nicht nur ein Rückgang der Kariesfrequenz, sondern auch ein verändertes klinisches Erscheinungsbild der Läsionen, welche es dem Behandler heute besonders schwer macht, die richtige Diagnose zu stellen. Vermehrt kommt es zur so genannten 'hidden caries'. Unter einer vermeintlich intakten Oberfläche zeigt sich eine Dentinkaries, die durch eine rein visuell-taktile Beurteilung nur schwer zu finden ist und häufig erst im Röntgenbild sichtbar wird [Ricketts et al., 1997]. Dieses Phänomen wird durch den vermehrten Einsatz von Fluoriden begründet, welche zu einem Remineralisierungsprozess im Schmelz beitragen, weshalb dessen Oberfläche zunächst als unbetroffen scheint [Lussi, 1993, Weerheijm et al., 1997].

Diese Erkenntnisse sollten einem Zahnarzt heute als Ansatzpunkt für seine Behandlung dienen und stellen sicherlich eine Herausforderung für die richtige Therapieentscheidung dar. Neben erweiterten Prophylaxemaßnahmen gilt es, versteckte Läsionen zu erkennen und das noch erhöhte Kariesrisiko einiger Gruppen zu senken.

### **2.3 Verfahren zur Erfassung von aktiven kariösen Läsionen**

Aktuell liegen viele verschiedene Möglichkeiten vor, die Karies zu diagnostizieren. Vor allem die Tatsache, dass Läsionen vermehrt langsam voranschreiten oder gar stagnieren, macht es immer interessanter, auch die Aktivität dieser einzustufen zu können [Nyvad, 2004]. Die Aktivität einer kariösen Läsion wird dabei definiert als die Wahrscheinlichkeit, mit der eine vorhandene Läsion voranschreitet oder stagniert [Ekstrand et al., 2009, Fejerskov et al., 2009]. Der Bestimmung einer möglichen Aktivität liegt hierbei nicht nur ein einzelner Faktor zugrunde. Viele Merkmale können für eine Entscheidung herangezogen werden [Ekstrand et al., 1998, Meyer-Lückel et al., 2012]. So sind inaktive Läsionen meist glänzend, haben eine glatte Oberfläche, sind sehr hart und können durch Einlagerung exogener Farbstoffe aus bsw. der Nahrung während des Remineralisationsprozesses braun verfärbt sein. Hauptkriterien nach denen eine Läsionsaktivität eingeschätzt wird, sind demnach die Oberflächenbeschaffenheit nach Lufttrocknung, die Beteiligung des Dentins und das Vorhandensein von Plaque [Kühnisch et al., 2008]. Im folgenden Abschnitt werden die bisher verwendeten visuell-taktilen Verfahren zur Aktivitätsdiagnose vorgestellt und das System CALCIVIS kurz erläutert.

#### **2.3.1 Visuell-taktile Methoden**

Lange Zeit galt nach Kriterien der WHO, dass eine Karies dann vorliegt, wenn eine eindeutige Kavität mit Unterminierung des Schmelzes und nachweislich erweichtem Kavitätenboden oder -wand beurteilt werden kann [WHO, 2013].

*Ekstrand et al.* [1998] erkannten allerdings die Notwendigkeit, kariöse Läsionen nicht nur auf dem Kavitationsniveau einzustufen. Durch Entwicklung eines fünfstufigen Systems können schon erste Auffälligkeiten im Schmelz, die erst durch

Lufttrocknung eindeutig zu sehen sind, als Zeichen einer kariösen Läsion gesehen werden.

Nyvad [1999] ging noch einen Schritt weiter und schloss den Aktivitätsgrad einer Läsion mit ein. Diese sind an farblichen Veränderungen der Schmelzoberfläche auszumachen. Eine matte, raue Oberfläche, meist weicher als die Umgebung, weist auf eine aktive Läsion hin. Eine glänzend, harte dagegen auf eine Inaktivität [Heidemann, 2005]. Außerdem wird auf das Vorhandensein von Plaque an Kariesprädispositionsstellen geachtet [Nyvad et al., 1999]. Die genauen Kriterien sind in Tabelle 4.3 aufgeführt und näher erläutert.

Der 'International Consensus Workshop on Caries Clinical Trials' (ICW-CCT) 2002 gab schließlich den Anreiz, ein neues System zu erstellen, welches eine kariöse Läsion schon vor einem kavitierten Stadium erfasst, da der kariöse Prozess weit mehr als ein Kavitätsstadium sei [Pitts et al., 2004]. Die bisherigen visuellen Systeme sind sehr unterschiedlich und ermöglichen es nicht, die Karies in ihren verschiedenen Stadien zu erfassen [Ismail, 2004].

Kurze Zeit später wurde ICDAS entwickelt. Auf Grundlage der von *Ekstrand* vorgestellten Kriterien und der anderen bereits validierten Systeme sollte es einen Standard schaffen, um eine Zahnkaries in ihrer Ausdehnung zu erfassen und somit eine Grundlage für die Praxis und Forschung zu schaffen [Chesters et al., 2002, Ekstrand et al., 1997, Ekstrand et al., 2001, Ekstrand et al., 2005, Fyffe et al., 2000, Ricketts et al., 2002, Topping et al., 2009]. Wichtig für eine richtige Untersuchung ist, im Gegensatz zu den Kriterien von Nyvad, eine zuvor gereinigte Zahnoberfläche. Außerdem sollte ein Luftpüster benutzt werden, um auch nur kleinste Veränderungen im Schmelz erkennen zu können, da erst fortgeschrittene Läsionen schon im ungetrockneten Zustand, trotz Speichel, zu erkennen sind [Meyer-Lückel et al., 2012]. Bei einem weiteren Kongress 2005 kam es zu einer Weiterentwicklung des Systems. Es ermöglicht eine Einschätzung zusätzlich für Wurzeloberflächen und Glattflächen [Topping and Pitts, 2009].

ICDAS ist ein zweistelliger Code, dessen erste Ziffer angibt, ob der Zahn zuvor schon durch eine Füllung oder Versiegelung versorgt wurde. Ziffer Nummer zwei ergibt sich dann aus der Karieseinschätzung. Der zugehörige siebenstufige Code zur Einschätzung der Kariesausprägung, sowie die Kriterien zur Beurteilung der Aktivität sind in Tabelle 4.4 und 4.5 dargestellt. Durch eine Befundung der

Zahnoberfläche soll es zudem möglich gemacht werden, auf die histologische Tiefe einer Läsion zu schließen [Shivakumar et al., 2009].

Zur Einschätzung der Aktivität konnten *Braga et al.* [2009] sowohl für Nyvad als auch für ICDAS gute Reliabilität nachweisen, um die Tiefe einer Läsion zu begutachten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Systemen konnte nicht festgestellt werden.

### 2.3.2 Das CALCIVIS®-System

Die Einstufung der Aktivität einer kariösen Läsion wird als unerlässliches Kriterium gesehen, die richtige Therapie einzuleiten [Cotta et al., 2015]. In den letzten Jahren wurde vermehrt nach neuen, sensitiveren Diagnoseverfahren gesucht, die diese Einschätzung treffen können. *Neuhaus et al.* [2011] überprüften in einer Studie die Verwendung eines optischen Sensors, der die Reflexion der Zahnoberfläche misst. Sie nutzen den unterschiedlichen Glanz kariöser Läsionen, um zwischen inaktiv und aktiv unterscheiden zu können. Mit dieser Methode konnten sie eine Sensitivität von 0,85 und Spezifität von 0,95 für den optischen Sensor erreichen. Als Referenz diente die visuelle Untersuchung. Für die Verwendung von Laserfluoreszenz ermittelten *Braga et al.* [2010] Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 0,54-0,92 und 0,64-0,94. Die starke Variation dieser Werte basiert auf unterschiedlich langen Lufttrocknungszeiten der Zahnoberflächen vor der Untersuchung. Auch sie setzten ihre Messungen in den Vergleich mit visuell-taktilen Methoden. Ein bisher zuverlässig eingesetztes Verfahren, aktive kariöse Läsionen zu visualisieren, ist der Einsatz von Methyl-Rot. Durch Auftragen auf die Zahnoberfläche kann ein Farbumschlag der Lösung in Abhängigkeit des pH-Wertes festgestellt werden. Eine rote Farbe (pH < 5,5) bedeutet eine aktive Läsion, zeigt die Oberfläche eine gelbe Farbe (pH > 5,5), kann dies als Inaktivität gewertet werden [Cotta et al., 2015, Ekstrand et al., 1998, Macgregor, 1961, Splieth et al., 2001]. Methyl-Rot wird vielfach als Goldstandard in der histologischen Aufbereitung verwendet, findet klinisch jedoch keine Anwendung.

Die neueste Entwicklung zur Aktivitätsdiagnose der kariösen Läsion stellt das CALCIVIS® Imaging System (Calcivis Ltd. Edinburgh, UK, im Folgenden ohne ®) dar. Das seit 2014 auf dem Markt erhältliche System, kann mit Hilfe eines

patentierten fotosensitiven Proteins, welches auf die Zahnoberfläche gegeben wird, die Aktivität einer Läsion darstellen. Dieses Fotoprotein ist bestimmten Meeresorganismen nachempfunden und bindet freie Calciumionen. Während des Demineralisationsprozesses kommt es zu einem Auflösen des Hydroxylapatites der Zahnhartsubstanz. Calcium- und Phosphationen werden freigesetzt. Die frei vorliegenden Calciumionen dienen somit als Indikator für die Progression einer Läsion. [Larsen, 1990, Vogel et al., 1988] Durch das Binden des Fotoproteins mit den an der Oberfläche der Läsion vorliegenden Calciumionen wird ein blaues Licht emittiert. Das Lichtsignal, auch Biolumineszenz genannt, ist proportional zu dem frei vorliegenden Calcium. Über eine Kamera kann die Lumineszenz nun aufgenommen und die Oberfläche dargestellt werden. Der Behandler erhält somit digitale Abbildungen der Zahnoberfläche mit und ohne Lumineszenz, mit Hilfe derer er feststellen kann, ob es sich um eine aktive Läsion handelt oder nicht.

Erste Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Unterscheidung zwischen aktiven und inaktiven Läsionen durch CALCIVIS. *Jablonski-Momeni und Kneib* [2016] konnten in einer Untersuchung an 46 bleibenden Zähnen signifikant positive Ergebnisse zwischen den visuellen Befunden mittels Nyvad und ICDAS und den Messungen durch CALCIVIS feststellen. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman lag hier für Nyvad-CALCIVIS bei  $r_s=0,776$ , für ICDAS-CALCIVIS bei  $r_s=1,0$ . In einer weiteren Studie von *Jablonski-Momeni et al.* [2018] wurde die Eignung des Gerätes an 94 Okklusalfächen bleibender Zähne getestet. Die Ergebnisse des Biolumineszenzverfahrens wurden in den Vergleich mit den visuell-taktilen Verfahren und einer anschließenden histologischen Untersuchung durch Methyl-Rot gestellt. Für die visuellen Verfahren ermittelten sie dabei Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 83,6% und 85%. Für CALCIVIS dagegen waren es 92,5% und 90%. *Galle et al.* [2017] behandelten Schmelz- und Zahnoberflächen unterschiedlich lange mit Phosphorsäure (30%). Je länger die Oberflächen dabei unter Säureakkumulation standen, desto höher fielen die Biolumineszenzmessungen durch CALCIVIS aus. Sie erklären diese Tatsache durch das vermehrt freiliegende Calcium an den Zahnoberflächen. *Vernon et al.* [2017] dagegen untersuchten die Reproduzierbarkeit der Messungen von CALCIVIS bei wiederholtem Applizieren des Fotoproteins in kurzen Zeitabständen. CALCIVIS konnte bei bis zu sechs hintereinander erfolgten Messungen reproduzierbare Darstellungen der Oberflächen liefern, bis eine

Abnahme der Biolumineszenz festgestellt werden konnte. Nach ausreichender Rehydratationszeit konnten die Ausgangsdarstellungen erreicht werden. Auch *Vernon et al.* erklären die Veränderung in der Biolumineszenz mit einer Reduktion der Konzentration an frei vorliegenden Calciumionen. In einer Studie von *Neuhaus et al. [2017]* sollte die Fähigkeit des CALCIVIS-Systems überprüft werden, Remineralisierungsprozesse zu untersuchen. Sie erfassten sowohl aktive als auch inaktive Läsionen mittels Biolumineszenz. Durch ein standardisiertes Remineralisierungsverfahren wurden die zuvor aktiven Läsionen an den Zahnoberflächen inaktiviert und erneute Messungen durchgeführt. Sie beobachteten ein Fehlen der Biolumineszenz an den Läsionen, die inaktiviert wurden.

### **3 Zielsetzung und Fragestellung**

Ein Rückgang der Kariesprävalenz, aber auch ein verändertes klinisches Erscheinungsbild der kariösen Läsionen, stellen den Behandler von heute vor eine neue Herausforderung. Um eine adäquate Therapie einleiten zu können, ist es dabei nicht nur wichtig Läsionen frühzeitig zu erkennen, sondern auch deren Aktivitätsgrad einzuschätzen. So kann eine noch nicht kavitierte aktive Initialläsion z.B. durch geeignete Maßnahmen arretiert werden und eine Übertherapie mit unnötigem Substanzverlust wird vermieden. Merkmale wie das Vorhandensein von Plaque, das klinische Erscheinungsbild der Läsion, taktile Merkmale und eine glänzende bzw. matte Oberfläche können dem Behandler als Hinweise dienen, den Aktivitätsgrad einer Karies einzuschätzen.

Viele diagnostische Hilfsmittel bedienen sich aktuell nur der reinen Diagnose einer Läsion. Der Aktivitätsgrad kann bisher nur unzureichend erfasst werden. Lange erprobt sind die visuell-taktilen Methoden nach ICDAS und Nyvad. Beide Verfahren nutzen die oben genannten optischen Merkmale einer kariösen Läsion, um diese in ihrer Größe und Ausdehnung einzustufen und auch die Einschätzung des Aktivitätsgrades ist möglich.

Neueste Entwicklung stellt das digitale CALCIVIS® Imaging System dar. Bislang gibt es noch keine Studien an Milchzähnen, weshalb es Ziel dieser Arbeit war, CALCIVIS in den Vergleich mit den bisher gängigen visuell-taktilen Methoden ICDAS und Nyvad zu setzen, um die Aktivität kariöser Läsionen an Milchzähnen zu untersuchen.



Hierbei galt es, folgende Hypothesen zu prüfen:

H<sub>01</sub>: Die Befunde der ersten und zweiten Untersuchung unterscheiden sich signifikant voneinander.

H<sub>11</sub>: Die Befunde der ersten und zweiten Untersuchung unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

H<sub>02</sub>: Die mit dem visuellen Verfahren ICDAS erhobenen Befunde korrelieren nicht positiv mit den ermittelten Daten durch CALCIVIS.

H<sub>12</sub>: Die mit dem visuellen Verfahren ICDAS erhobenen Befunde korrelieren positiv mit den ermittelten Daten durch CALCIVIS.

H<sub>03</sub>: Die mit dem visuellen Verfahren Nyvad erhobenen Befunde korrelieren nicht positiv mit den ermittelten Daten durch CALCIVIS.

H<sub>13</sub>: Die mit dem visuellen Verfahren Nyvad erhobenen Befunde korrelieren positiv mit den ermittelten Daten durch CALCIVIS.

Weiterhin sollten folgende Fragen überprüft werden:

- Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit von CALCIVIS?
- Kann die Auswertung der Messung durch CALCIVIS durch ein diagnostisches Hilfsmittel (Millimeterraster) verbessert werden?  
Ist diese Auswertung reproduzierbar?

## 4 Material und Methode

### 4.1 Versuchsdesign

Nachfolgend dargestellt ist der schematische Ablauf der vorliegenden Studie.  
(Tabelle 4.1)

*Tabelle 4.1: Versuchsplan*

<b>Auswahl der Zähne</b>		
<b>Reinigung und Nummerierung der Zähne</b>		
<b>Einbetten der Zähne in Silikon</b>		
<b>Auswahl der Messpunkte</b>		
<b>Digitale Aufnahmen der Zahnoberflächen</b>		
<b>Untersuchung der Zähne mittels der visuellen Aktivitätsbestimmungen und Biolumineszenzmethode</b>		
<b>ICDAS</b>	<b>Nyvad et al.</b>	<b>CALCIVIS</b>
<b>Wiederholung der Untersuchung mit Biolumineszenzverfahren</b>		
<b>Statistische Auswertung</b>		

## 4.2 Auswahl und Vorbereitung des Untersuchungsmaterials

Für die Studie standen 55 extrahierte Milchzähne zur Verfügung, von denen 34 zur Befundung der Okklusalfächen (Milchmolar) und 21 zur Beurteilung der Glattflächen (Milchfrontzahn) verwendet wurden. Stark zerstörte Zähne, Zähne mit Mineralisationsstörungen oder gefüllte Flächen waren von der Studie ausgeschlossen. Das Einverständnis der Erziehungsberechtigten zur Verwendung der Zähne für Studienzwecke lag vor. Das positive Votum der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin für die Verwendung extrahierter Zähne wurde eingeholt (AZ: 46/15).

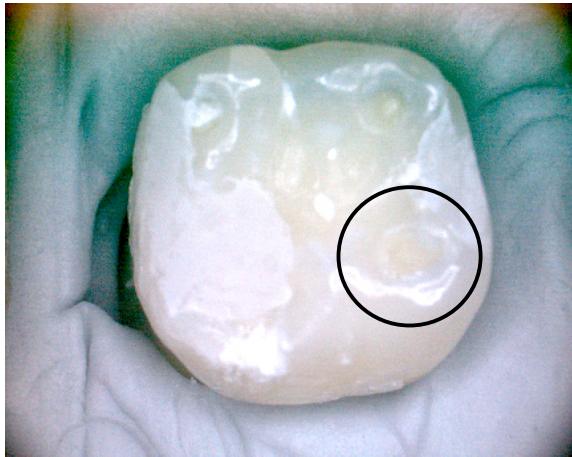
Alle Zähne wurden direkt nach Extraktion in 0,001% Natriumazidlösung gelagert. Zur Untersuchung wurden diese in Silikonblöcke (Silaplast Futur, Detax GmbH, Ettlingen) eingebettet und anschließend gereinigt. Dazu wurde vorhandene Plaque und grober Schmutz zunächst mit einer WHO-Sonde entfernt und anschließend mit Reinigungspaste (Clinpro Prophy Paste, 3M ESPE, Seefeld) und –bürstchen (Miniatur-Zahnreinigungsbürstchen, Pluradent, Offenbach) gesäubert. Um Rückstände der Paste zu entfernen, wurde ein Wasser-Luft-Gemisch verwendet. Zur Aufbewahrung wurden die Zähne in destilliertem Wasser in einem Kühlschrank gelagert.

Eine Fallzahlberechnung erfolgte mit dem Programm G\*Power, Version 3.1. Für eine Power von 0,9 (mittlere Effektstärke,  $\alpha = 0,05$ ) wurde eine Fallzahlgröße von 36 Zähnen ermittelt. Hinzugerechnet wurde eine Drop-out Rate von 15%, so dass insgesamt eine Anzahl von 42 Zähnen angestrebt wurde.

## 4.3 Kodierung und Dokumentation der Prü fzähne

Zur Dokumentation wurde jeder Zahn mit einer fortlaufenden Nummer durch einen wasserfesten Stift markiert. Die zu beurteilenden Flächen wurden mittels intraoraler Kamera festgehalten und in einer PowerPoint-Präsentation archiviert. Um die spätere Auswertung zu erleichtern, wurden die Messpunkte auf jeder Abbildung

durch einen Kreis markiert (siehe Abbildung 1). Ein Dokumentationsbogen sollte beim späteren Festhalten der Ergebnisse helfen.



*Abbildung 1: eingebetteter Zahn mit Markierung*

#### 4.4 Auswahl der Messpunkte

Jeweils 1-2 Messpunkte wurden auf den digitalen Aufnahmen der Zähne ausgewählt und markiert.

*Tabelle 4.2: Verteilung der Messpunkte der zu untersuchenden Zähne*

Anzahl der Messpunkte	1	2
Anzahl der Zähne	47	8
Messpunkte gesamt	63	

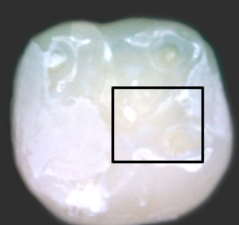

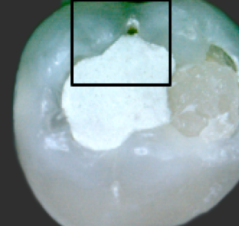
#### 4.5 Untersucher

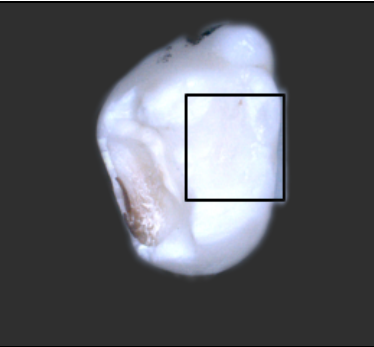




Zu Beginn der Studie wurde Untersucher B (Zahnmedizinstudentin, 8. Fachsemester) durch Untersucher A (Zahnärztin, 18 Jahre Berufserfahrung) in die Theorie des ICDAS-Kariesdiagnosesystems und die Nyvad-Kriterien eingeführt. Weiterhin wurden sich die Grundlagen zur Befundung selbst angeeignet und mit Hilfe des E-learning-Programmes der ICDAS Foundation vertieft. Für die weiteren Untersuchungen durch CALCIVIS wurde sich mit dem Benutzerhandbuch und der Herstellung des Proteins vertraut gemacht. Außerdem wurde die Software durch Untersucher A erläutert und einige Probemessungen durchgeführt.

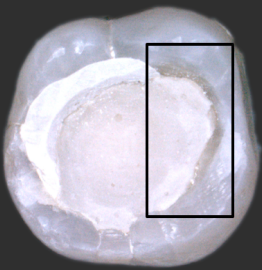
#### 4.6 Visuell-taktile Detektion

Die visuelle Beurteilung der Prü fzähne nach Nyvad (Tab.4.3) und den ICDAS-Kriterien (Tab. 4.4) erfolgte durch Untersucher A unter Tageslicht und standardisierter Beleuchtung, nachdem diese gesäubert worden waren. Die Ergebnisse wurden gemeinsam besprochen und in ein Tabellenkalkulationsprogramm (MS Excel) übertragen.

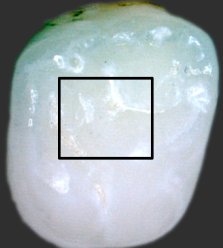
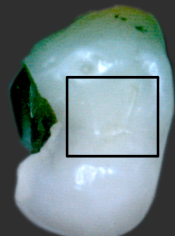
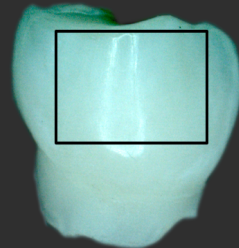
*Tabelle 4.3: Nyvad-Kriterien zur Beurteilung des Aktivitätsgrades einer kariösen Läsion [Nyvad et al., 1999]*

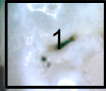
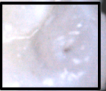
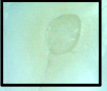
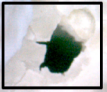
Nyvad Kriterien	Beschreibung	Beispiel
Code 0	gesunde Schmelzoberfläche	
Code 1	Aktive Karies, Fissurenmorphologie intakt, Fissurenwände verändert, Schmelzoberfläche weißlich-gelb opak, matt und rau und ist mit Plaque bedeckt	
Code 2	Aktive Karies mit Unterbrechung in der Schmelzstruktur, sonst wie Code 1	

Code 3	Aktive Karies, offensichtliche Schmelz-Dentin-Beteiligung mit Kavitätenbildung, die Oberfläche der Kavität ist weich oder ledrig; mit oder ohne Pulpabeteiligung	
Code 4	Inaktive Karies, die Fissurenmorphologie ist intakt, die Fissurenwände sind verändert, die Schmelzoberfläche ist weißlich, bräunlich oder schwarz, der Schmelz ist glänzend und hart	
Code 5	Inaktive Karies mit Unterbrechung in der Schmelzstruktur, sonst wie Code 4	
Code 6	Inaktive Karies, offensichtliche Schmelz-Dentin-Beteiligung mit Kavitätenbildung, die Oberfläche der Kavität ist glänzend und hart, keine Pulpabeteiligung	
Code 7	Gefüllte Fläche	

Code 8	Füllung und aktive Karies mit oder ohne Kavitation	
Code 9	Füllung und nicht-aktive Karies, mit oder ohne Kavitation	Code 9 kam in der Stichprobe nicht vor

*Tabelle 4.4: ICDAS-Kriterien zur Bestimmung des Aktivitätsgrades einer kariösen Läsion [Ismail et al., 2007]*

ICDAS Kriterien	Beschriftung	Beispiel
Code 0	nach Lufttrocknung (5sek.) keine Karies sichtbar. Schmelzhyperplasie, Fluorose, Abrasion, Erosion und Verfärbungen werden ebenfalls mit Code 0 eingestuft	
Code 1	nach Trocknung des Zahnes sind erste visuelle Veränderungen wie Opazitäten, weißliche oder bräunliche Verfärbungen in der Schmelzoberfläche sichtbar	
Code 2	Bereits am feuchten Zahn deutliche visuelle Veränderungen in der Schmelzoberfläche in Form von Opazitäten: White-Spots und/oder bräunliche kariöse Verfärbungen in Fissuren und Grübchen auch am getrockneten Zahn noch sichtbar	

Code 3	Verlust bzw. Demineralisation der Schmelzstruktur erkennbar ohne sichtbares Dentin. Ausgedehnte, über die Grenze der Grübchen/Fissuren hinausgehende Opazitäten und/oder bräunliche oder schwarze kariöse Veränderungen, welche auch nach Trocknung des Zahnes noch sichtbar sind. Diskontinuität kann durch WHO-Sonde geprüft werden	
Code 4	Schattenbildung (gräulich, bläulich oder bräunlich) im Dentin liegt vor mit/oder ohne Schmelzeinbruch, am feuchten Zahn leichter zu diagnostizieren	
Code 5	Deutliche Kavitätenbildung mit sichtbarem Dentin. Schmelzverlust am getrockneten Zahn deutlich sichtbar. Die WHO-Sonde kann genutzt werden, um evtl. freiliegendes Dentin zu ertasten	
Code 6	Großflächige Kavitätenbildung, wobei Dentin in Tiefe und Breite des Zahnes deutlich sichtbar ist; mindestens die Hälfte der Schmelzoberfläche ist zerstört, evtl. ist die Pulpa mitbeteiligt	



*Tabelle 4.5: Einschätzung der Aktivität nach ICDAS [ICDAS Coordinating Committee, 2009]*

ICDAS Code	Aktiv	Inaktiv
1, 2, 3	Die Oberfläche des Schmelzes ist weißlich/gelblich opak mit Verlust des Glanzes, raue Oberfläche beim Sondieren, die Läsion liegt in einer Plaquerisikozone: Grübchen und Fissuren, nahe der Gingiva, approximal unterhalb des Kontaktpunktes	Die Schmelzoberfläche ist gräulich, bräunlich oder schwarz. Der Schmelz ist glänzend, hart und glatt. Bei Glattflächen liegt die Läsion meist mit Abstand zur Gingiva
4	Wahrscheinlich aktiv	-
5, 6	Die Kavität fühlt sich beim Sondieren weich oder ledrig an	Die Kavität ist glänzend und hart auf Sondieren

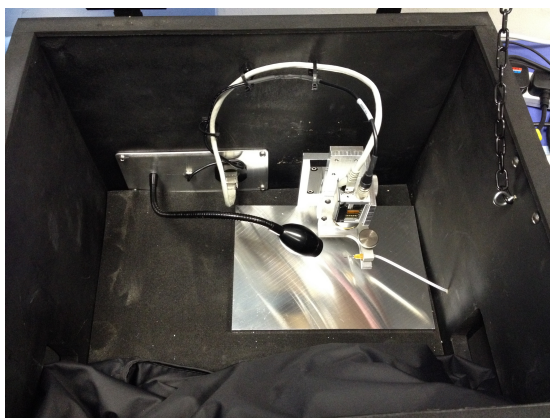
#### 4.7 Untersuchung durch CALCIVIS®

Für die Untersuchung mittels CALCIVIS wurde zunächst das Protein vorbereitet. Wie im Handbuch beschrieben, wurden hierzu 0,5 ml Flüssigkeit aus mitgelieferten Wasserampullen entnommen und durch eine Spritze zu dem gefriergetrockneten Protein, welches sich ebenfalls in einem extra Fläschchen befand, gegeben. Durch fünfmaliges Drehen des Fläschchens wurden die beiden Komponenten gemischt und das Protein stand für die Messung bereit. Bei Raumtemperatur unter 25 Grad konnte das gemischte Protein nun 4 Stunden weiterverarbeitet werden, bei Lagerung im Kühlschrank zwischen 2 und 8 Grad sogar 24 Stunden. Zum Applizieren des Proteins auf die Zahnoberfläche stand eine Pipette zur Verfügung, welche durch kurzes Spülen mit destilliertem Wasser vor der Benutzung gereinigt wurde. Diese konnte nun auf 50 µl kalibriert werden und wurde seitlich an dem CALCIVIS-Prototypen befestigt.

Zum Starten der Messung wurde die zugehörige Software Pylon Viewer und Fiji am Laptop gestartet und dieser an der 'CALCIVIS Dark Box' angeschlossen (Abbildung 2). Über die Software war es möglich, die Kamera der Box zu steuern und Aufnahmen auszulösen.



*Abbildung 2: 'CALCIVIS Dark Box' mit angeschlossenem Laptop*



*Abbildung 3: 'CALCIVIS Dark Box' Aufbau*

In der Box (Abbildung 3), welche sich durch Verschließen vollständig verdunkeln ließ, befand sich die Kamera, ein kleines Lämpchen und eine Nadel, durch die das Protein appliziert wurde. Für die erste Messreihe wurden immer 10 Zähne gleichzeitig durch einen Luftpüster getrocknet. Die restlichen Zähne wurden weiterhin in destilliertem Wasser aufbewahrt, um ein Austrocknen zu verhindern. Der erste Zahn wurde unter der Kamera ausgerichtet, sodass die Position des Zahnes mit der zuerst erstellten Aufnahme bei der Dokumentation übereinstimmte.

Ein erstes Bild bei 700ms Belichtungszeit und geöffnetem Deckel wurde erstellt. Die zweite Aufnahme erfolgte bei 2.000.000ms Belichtungszeit, geschlossenem Deckel und Zugabe des Proteins, welches durch gleichzeitiges Aktivieren der Pipette während der Auslösung an der Software appliziert werden konnte. Das erhaltene Bild konnte als Lumineszenz abgespeichert werden (graues Bild) und wurde anschließend durch die zweite Software Fiji in Fluoreszenz überführt. Somit erhielt man pro Zahn drei Aufnahmen. Dieses Vorgehen wurde für alle 50 Zähne wiederholt. Zum Abschluss der Untersuchung wurden alle Zähne vorsichtig mit destilliertem Wasser gespült, um evtl. verbliebenes Protein zu entfernen und wieder in destilliertem Wasser gelagert. Auch der Schlauch und die Pipette wurden gründlich mit destilliertem Wasser gereinigt.

Die zweite Messung wurde vier Wochen später wiederholt. Dabei galt das selbe Vorgehen. Es wurde darauf geachtet, die Zähne wie in Untersuchung 1 unter der Kamera zu positionieren.

Die Bilder wurden in eine PowerPoint-Präsentation eingefügt, welche ermöglichte, die beiden Abbildungen genauer gegenüber zu stellen (Abbildung 4 und 5). Hierbei wurde auf gleiche Größen der Bilder und gleiche Positionen dieser auf der Folie geachtet. Um genauer analysieren zu können, inwieweit die Biolumineszenz der ersten mit der zweiten Untersuchung übereinstimmte, wurde ein geeignetes Millimeterraster (0,5cm x 0,5cm) erstellt, dass in seiner Größe den Biolumineszenzbildern entsprach (Abbildung 6) und anschließend auf diese aufgelegt wurde. Durch gleiche Größen und Positionen der Bilder konnte das Raster so immer exakt an gleicher Stelle positioniert werden, um die Genauigkeit der Auswertung zu gewährleisten. Für jedes Bild wurde mit Hilfe des Rasters ausgewertet, in wie vielen Kästchen die Biolumineszenz auftrat, um einen direkten Vergleich zwischen erster und zweiter Messreihe zu ziehen. Alle Ergebnisse wurden auf dem Dokumentationsbogen festgehalten und in MS Excel überführt.

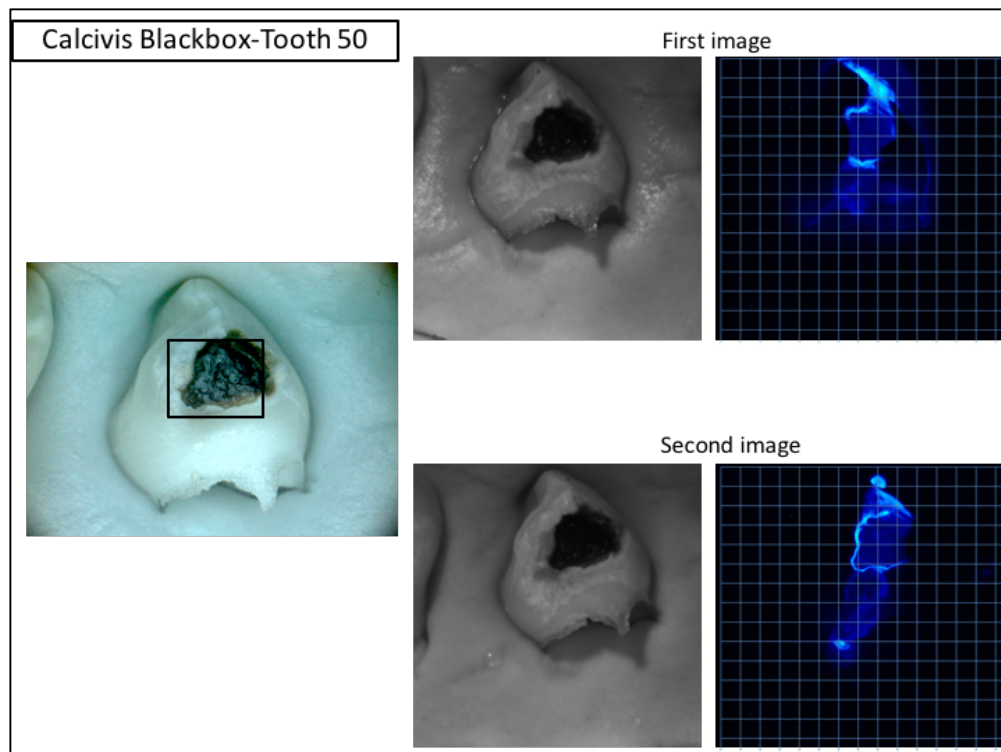


Abbildung 4: Beispiel einer PowerPoint Folie mit allen aufgenommenen Bildern (Glattfläche) und aufgelegtem Raster

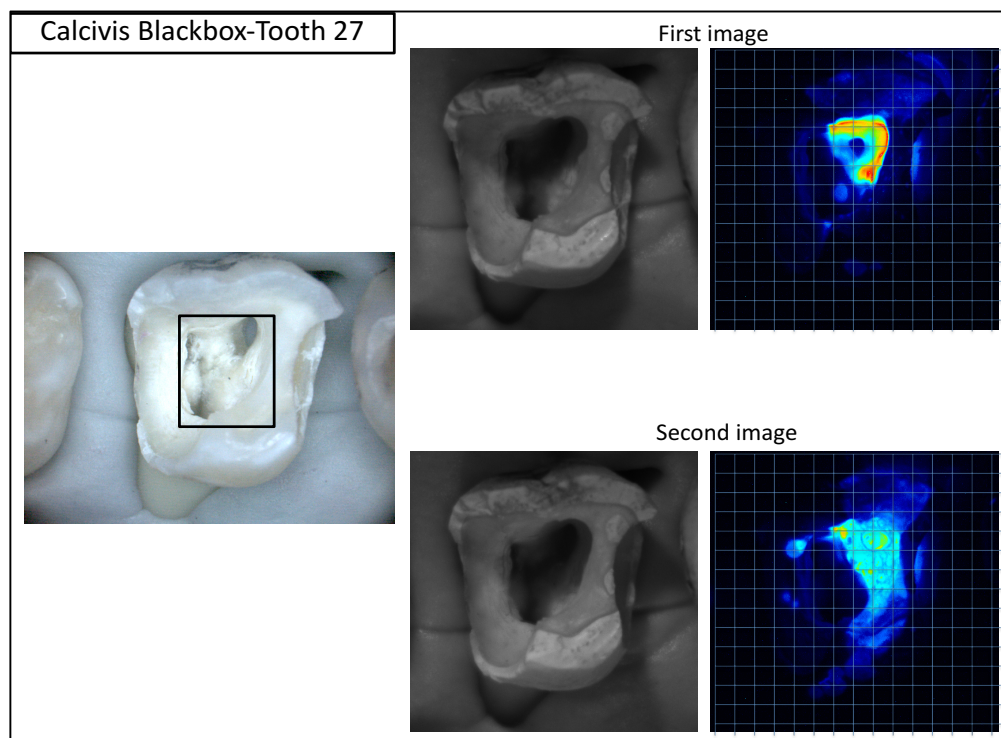


Abbildung 5: Beispiel einer PowerPoint Folie mit allen aufgenommenen Bildern (Okklusalfäche) und aufgelegtem Raster

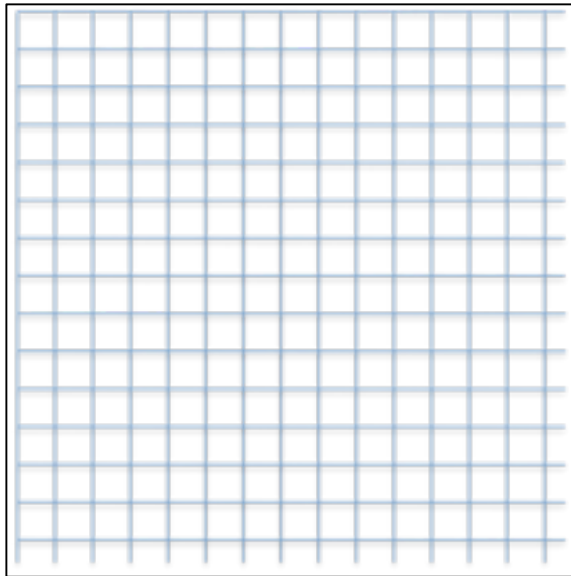


Abbildung 6: Millimeterraster (0,5cm x 0,5cm)

#### 4.7.1 Statistische Auswertung

Die auf dem Dokumentationsbogen festgehaltenen Ergebnisse wurden in MS Excel übertragen und die Daten in MedCalc Version 17.2 überführt.

##### 4.7.1.1 Kreuztabellen

Um die Häufigkeitsverteilung der Untersuchung durch ICDAS und Nyvad darzustellen, wurden Kreuztabellen erstellt. Hierzu wurden vestibuläre und okklusale Flächen zunächst getrennt und dann gemeinsam betrachtet.

##### 4.7.1.2 McNemar (Chi-Quadrat)

Die Veränderungen der ersten und zweiten Untersuchung hinsichtlich des Gesichtspunktes Aktivität ja/nein durch CALCIVIS wurde aufgrund der dichotomen Ausprägung und der Abhängigkeit der Messreihen zueinander durch den Chi-Quadrat-Vierfeldertest nach McNemar untersucht ( $\alpha = 0,05$ ).

#### 4.7.1.3 Cohens Kappa

Zur Überprüfung der Konstanz zwischen der ersten und zweiten Messung durch CALCIVIS wurde die Kappa-Statistik angewandt. Nach *Landis und Koch* [1977] gilt folgende Einteilung für die berechneten kappa-Werte ( $\kappa$ ):

$\kappa < 0,00$	geringe Übereinstimmung
$\kappa 0,00-0,20$	schwache Übereinstimmung
$\kappa 0,21-0,40$	ausreichende Übereinstimmung
$\kappa 0,41-0,60$	moderate Übereinstimmung
$\kappa 0,61-0,80$	starke Übereinstimmung
$\kappa 0,81-1,00$	fast perfekte Übereinstimmung

#### 4.7.1.4 Spearmans Korrelationskoeffizient

Um den Zusammenhang zwischen den visuellen Einschätzungen einerseits und der Messung durch CALCIVIS andererseits zu quantifizieren, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman errechnet. Auch hier können Werte zwischen -1 und +1 resultieren, wobei +1 eine perfekte positive Korrelation angibt, -1 eine perfekte negative Korrelation und 0 signalisiert keinen Zusammenhang. In dieser Arbeit wurde die Einteilung nach *Ricketts et al.* [1998] gewählt:

$r_s 0-0,3$	geringe Korrelation
$r_s 0,3-0,7$	moderate Korrelation
$r_s 0,7-1,0$	hohe Korrelation

#### 4.7.1.5 Wilcoxon Test

Die Frage, ob sich die erste und zweite Auswertung der Rastereinteilung der beiden Messreihen der CALCIVIS-Untersuchung signifikant voneinander unterscheiden, sollte durch den Wilcoxon Test geprüft werden. Hierzu werden die Mediane der beiden Messungen verglichen. Zu jedem Wertepaar (erste und zweite Messung) kann eine Differenz gebildet werden, auf dessen Grundlage eine Rangordnung erstellt wird. Die Summe der positiven und negativen Rangsummen ergibt dann den T-Wert, mit dessen Hilfe der z-Wert errechnet werden kann. Der zugehörige  $p$ -Wert gibt die Signifikanz an.

Das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha = 0,05$ .

#### 4.7.1.6 Intra-Class-Correlation Coefficient (ICC)

Die Reproduzierbarkeit von CALCIVIS hinsichtlich der Untersuchung mittels Raster wurde über den Intra-Class-Correlation Coefficient (ICC) geprüft. Hierbei können Werte zwischen -1 und +1 auftreten, welche folgendermaßen interpretiert werden:

0-0,3	geringe Korrelation
0,3-0,7	moderate Korrelation
0,7-1,0	hohe Korrelation

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Häufigkeitsverteilung der visuellen Untersuchung

Die Milchzähne wurden visuell durch Nyvad und die ICDAS-Kriterien befundet. Die Häufigkeitsverteilung der Befunde ist in Abb.7 und Abb.8 dargestellt. Die Häufigkeiten sind zunächst getrennt für die vestibulären und okklusalen Messpunkte dargestellt und noch einmal zusammengefasst für alle Messpunkte.

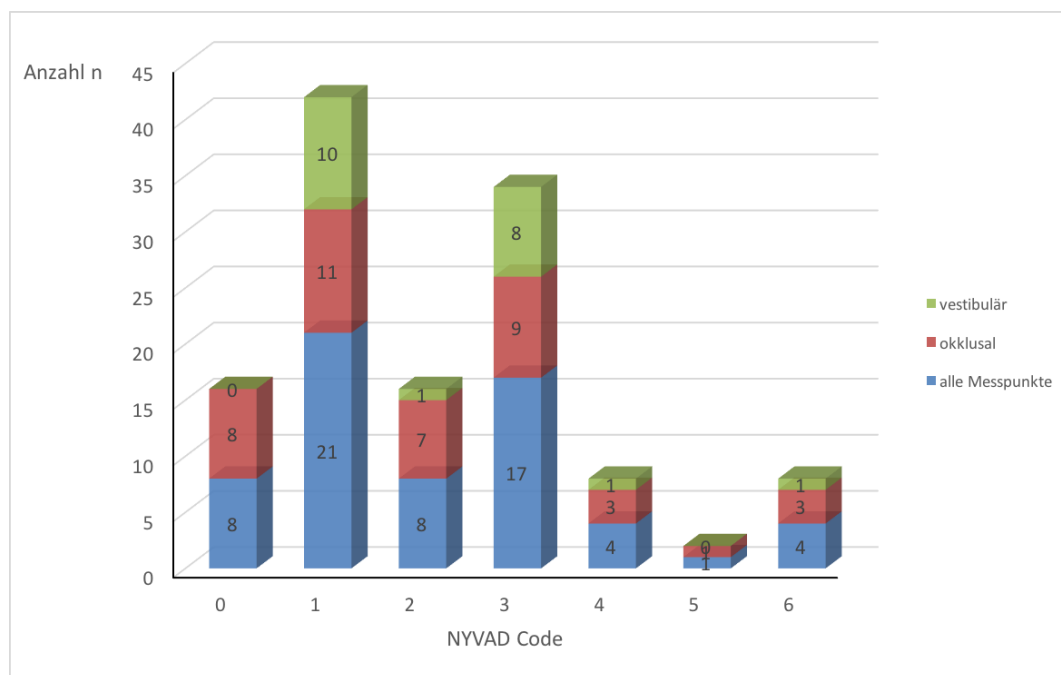


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Kariesaufkommens mittels Nyvad

Von 63 insgesamt betrachteten Flächen konnten 12,7% als gesund und ohne Auffälligkeiten eingestuft werden. Eine weiß-gelbliche, matte und raue Schmelzoberfläche und erste Veränderungen der Fissurenoberfläche (Nyvad Code 1) wurden bei 33,3% aller Zähne gefunden. Davon waren 26,2% auf die okklusale und 47,6% auf die vestibuläre betrachteten Flächen verteilt. Eine erste Unterbrechung in der Schmelzstruktur (Nyvad Code 2) zeigten 12,7% aller Messpunkte, wovon 16,7% der okklusalen Flächen und 4,8% der vestibulären Flächen betroffen waren. Eine Kavitätenbildung mit weicher Oberfläche (Nyvad Code 3) wiesen 27% aller Flächen auf, hiervon waren 21,4% auf die okklusalen Flächen und 38,1% auf die vestibulären Flächen verteilt. Bei 6,3% aller Messpunkte



wurde eine glänzend, matte, bräunlich oder auch schwarze Oberfläche gefunden (Nyvad Code 4). Dies entspricht 7,1% der okklusalen Flächen und 4,8% der vestibulären Flächen. Zusätzlich zu den Kriterien von Nyvad Code 4 wiesen 1,6 % aller Flächen eine Unterbrechung der Schmelzoberfläche auf (Nyvad Code 5). Hier waren 2,4% der okklusalen Flächen betroffen. Eine Schmelz-Dentin-Beteiligung aber dennoch glänzende und harte Kavitätenoberfläche (Nyvad Code 6) zeigten 6,3% aller Messpunkte. 7,1% konnten auf allen betrachteten okklusalen Flächen und 4,8% auf allen betrachteten vestibulären Flächen gefunden werden. Nyvad Code 7 bis 9 fanden hier keine Berücksichtigung, da gefüllte Flächen bei der Auswahl der Messpunkte von der Studie ausgeschlossen wurden.

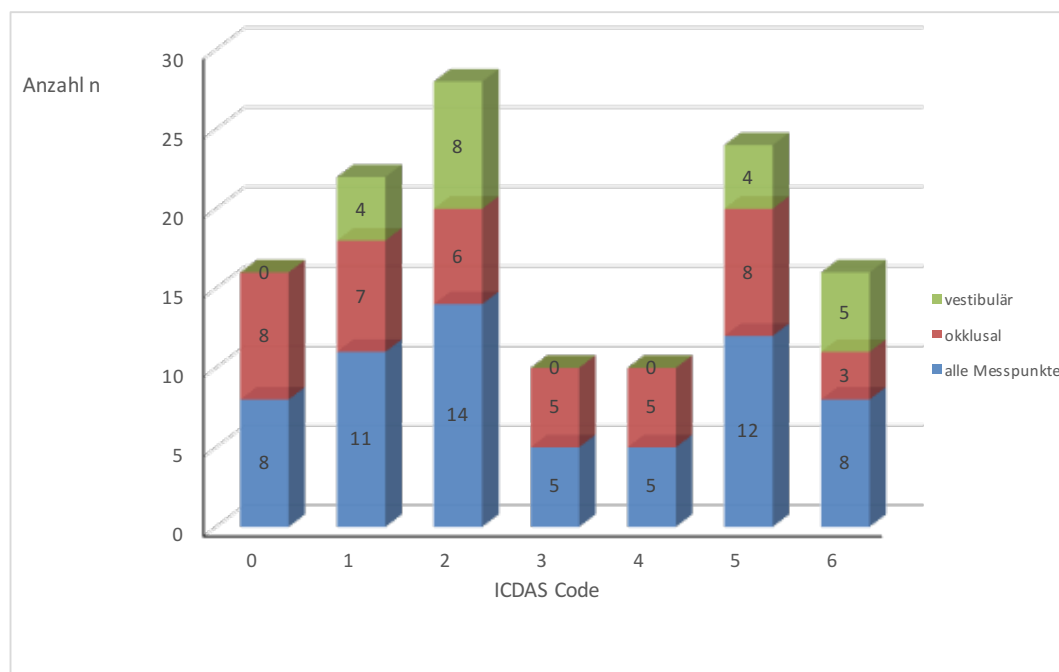


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Kariesaufkommens mittels ICDAS

Die Häufigkeitsverteilung der Bewertung mit ICDAS stellte sich wie folgt dar:

12,7% der untersuchten Flächen wiesen nach Lufttrocknung keine sichtbaren Veränderungen auf und wurden mit ICDAS Code 0 bewertet. Dies entsprach 19% der okklusalen Flächen. Erste Veränderungen der Oberfläche nach Lufttrocknung (ICDAS Code 1) zeigten 17,5% aller Messpunkte, wovon 16,7% aller okkusal und 19% aller vestibulär betrachteten Flächen betroffen waren. Veränderungen, die bereits am feuchten Zahn erkennbar waren (ICDAS Code 2), wurden an 22,2% aller Zähne gefunden, 14,3% zeigten sich hier an den okklusalen Flächen und 38,1% an den vestibulären.

An 7,9% der Messpunkte war ein Verlust der Schmelzoberfläche aber noch ohne sichtbares Dentin (ICDAS Code 3) erkennbar. Dies entspricht 11,9% aller okklusalen Flächen. Für 7,9% aller Flächen wurde eine Schattenbildung im Dentin diagnostiziert (ICDAS Code 4). Auch hier waren dies 11,9% der okklusal bewerteten Messpunkte. Eine deutliche Kavitätenbildung mit sichtbarem Dentin (ICDAS Code 5) wiesen 19% der Zähne auf, wobei jeweils 19% der okklusal und vestibulär betrachteten Flächen betroffen waren. 12,7% der Messpunkte waren durch tiefe Kavitäten mit sichtbarem Dentin gekennzeichnet, an denen mindestens die Hälfte der Schmelzoberfläche zerstört waren (ICDAS Code 6). Davon zeigten 7,1% aller okklusalen Flächen und 23,8% aller vestibulären Flächen diese Auffälligkeit.

Die nachstehenden Abbildungen Nr. 9 und 10 verdeutlichen die Verteilung der Beurteilung nach Aktivität bzw. Inaktivität. Auch hier ist wieder eine Aufteilung in okklusale und vestibuläre Flächen, sowie alle Messpunkte gemeinsam, vorgenommen worden.

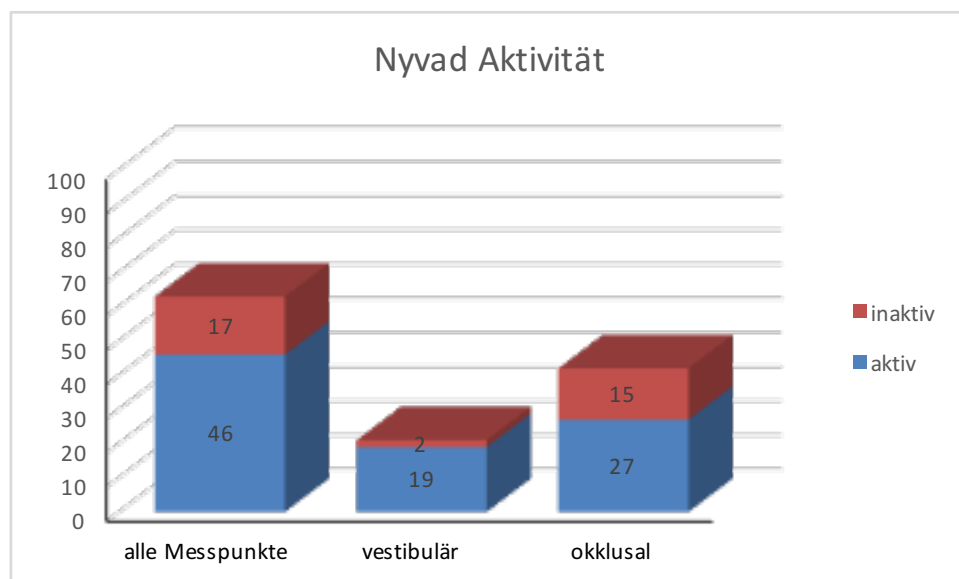


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Kariesaktivität mittels Nyvad

Nach der Beurteilung durch Nyvad sind 35,7% der okklusalen Messpunkte als inaktiv einzustufen, 64,3% dagegen als aktiv. Für die vestibulären Flächen sind es 9,5% der Messpunkte, die inaktiv sind und 90,5% aktiv. Gemeinsam für alle beurteilten Flächen liegt nach Nyvad bei 27% eine inaktive Karies vor, 73% sind damit aktiv.

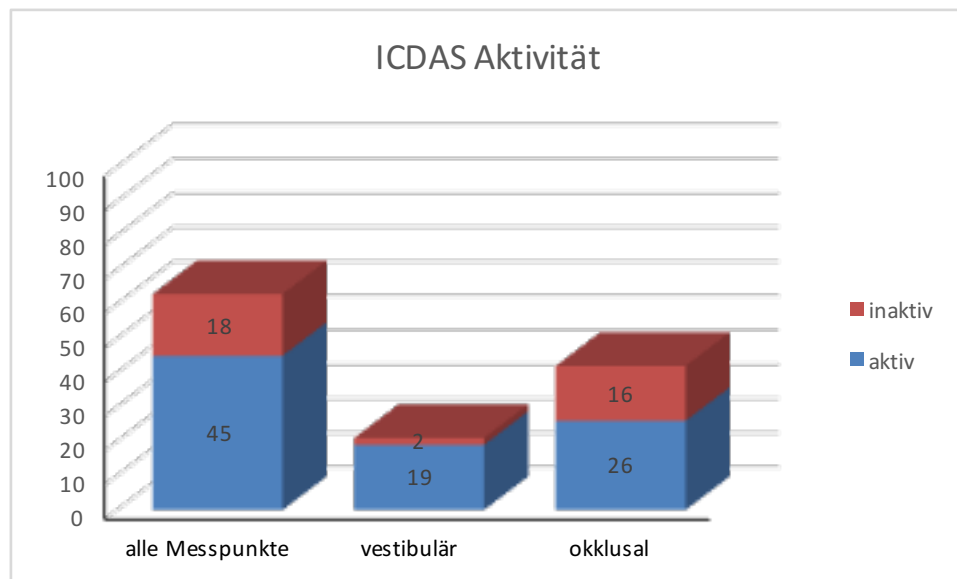


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Kariesaktivität mittels ICDAS

Die Einschätzung mit ICDAS zeigt eine ähnliche Verteilung. Hier unterscheiden sich die Beurteilungen für die vestibulären Flächen nicht von denen durch die Einschätzung nach Nyvad. Bei den okklusalen Flächen wurden 38,1% mit inaktiv, 61,9% mit aktiv eingestuft. Für alle Messpunkte lag die Verteilung bei 28,6% inaktiven und 71,4% aktiven Flächen.

## 5.2 Vergleich der ersten und zweiten Untersuchung durch CALCIVIS®

In den folgenden Tabellen 6, 7 und 8 sind die Ergebnisse der CALCIVIS-Untersuchung auf Aktivität dargestellt.

Tabelle 6: Aktivitätsmessungen für die okklusalen Messpunkte

CALCIVIS okklusal	Erste Messung		
Zweite Messung	inaktiv	aktiv	Summe
inaktiv	12	3	15
aktiv	2	25	27
Summe	14	28	42

Tabelle 7: Aktivitätsmessungen für die vestibulären Messpunkte

CALCIVIS vestibulär	Erste Messung		
Zweite Messung	inaktiv	aktiv	Summe
inaktiv	1	0	1
aktiv	0	20	20
Summe	1	20	21

Tabelle 8: Aktivitätsmessungen für alle Messpunkte

CALCIVIS alle Messpunkte	Erste Messung		
Zweite Messung	inaktiv	aktiv	Summe
inaktiv	13	3	16
aktiv	2	45	47
Summe	15	48	63

Wie in Tabelle 6 für die okklusalen Messpunkte zu sehen, stimmen die beiden Messreihen bei 37 von 42 Flächen überein. In 5 Fällen dagegen unterschieden sich die zwei Messungen. Zu 33,3% lautete die Diagnose in der ersten Untersuchung inaktiv und zu 66,7% aktiv. In der wiederholten Messung lag die Bestimmung

inaktiv dagegen bei 35,7%. Aktiv waren hier 64,3%. Dieses Ergebnis entspricht einem Unterschied von 2,4% zwischen erster und zweiter Messreihe.

Die Aktivitätserfassung für die vestibulären Messpunkte lieferte hier ein deutliches Ergebnis (Tab.7). In beiden Messungen erkannte das System 95,2% als aktive Flächen, 4,8% dagegen waren inaktiv. Somit gab es keinen Unterschied zwischen beiden Untersuchungen.

Für alle Messpunkte (Tab.8) gemeinsam betrachtet, bedeutet dies einen Unterschied in den Ergebnissen von 1,6% zwischen beiden Untersuchungen. Hier stimmen beide Messreihen in 58 von 63 Fällen überein. In Messung eins lag die Diagnose für inaktiv bei 23,8%. Als aktiv dagegen beurteilte CALCIVIS 76,2% der untersuchten Flächen. In Untersuchung zwei lagen diese Werte bei 25,4% für inaktiv und 74,6% für aktiv.

Durch den Chi-Quadrat-Vierfeldertestes nach McNemar konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungen durch CALCIVIS gefunden werden ( $p=1$ ). Die zu Beginn formulierte Alternativhypothese  $H_{11}$  kann angenommen werden.

### 5.3 Reproduzierbarkeit des CALCIVIS® Imaging Systems

Um die Konstanz zwischen der ersten und zweiten Messung durch CALCIVIS zu erhalten, wurden die kappa-Werte berechnet.

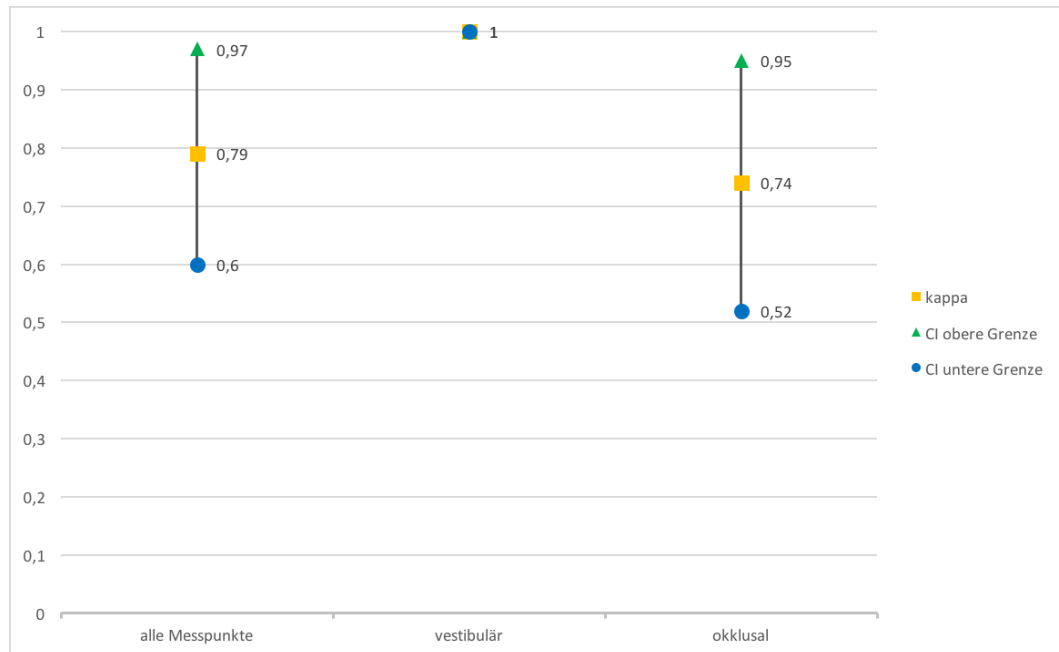


Abbildung 11: Verteilung der kappa-Werte mit zugehörigen Konfidenzintervallen

Wie man in Abbildung 11 sehen kann, liegt der kappa-Wert für alle Messpunkte mit  $\kappa=0,79$  im Bereich der starken Übereinstimmung. Ein 95%-Konfidenzintervall (95% CI) wurde gewählt. Auf alle betrachteten Flächen bezogen lag dieses zwischen 0,6 und 0,97 mit seiner unteren und oberen Grenze.

Die Messung der vestibulären Messpunkte lieferte mit  $\kappa=1$  eine perfekte Übereinstimmung (95% CI 1-1).

Auch die Untersuchung der okklusalen Flächen lieferte mit  $\kappa=0,74$  (95% CI 0,52-0,95) Ergebnisse mit starker Übereinstimmung der ersten und zweiten Befundung.

#### 5.4 Korrelation der visuellen Untersuchungen und der Messung durch CALCIVIS®

Nachfolgend sind die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die Messungen der Aktivität der Läsionen zwischen den Befunden mit ICDAS und Nyvad jeweils im Vergleich zur ersten und zweiten Untersuchung durch CALCIVIS dargestellt.

*Tabelle 9: Korrelationen der visuellen Untersuchungen mit den beiden Messungen durch CALCIVIS (in Klammern sind die entsprechenden Signifikanzlevel angegeben)*

Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für die erste Messung		
	CALCIVIS erste Messung	CALCIVIS zweite Messung
ICDAS	0,31 (p=0,015)	0,44 (p=0,0003)
Nyvad	0,25 (p=0,05)	0,39 (p=0,002)

Wie Tabelle 9 zu entnehmen ist, liegen die Korrelationen für die Untersuchung zwischen ICDAS und CALCIVIS mit Werten von  $r_s=0,31$  und  $r_s=0,44$  in einem moderaten Bereich. Für die Beziehung zwischen Nyvad und CALCIVIS konnte in der zweiten Messung ebenso ein Wert im moderaten Bereich gefunden werden ( $r_s=0,39$ ). Dieser lag mit  $r_s=0,25$  in der ersten Messung allerdings in einem Bereich geringer Korrelation. Dennoch kann basierend auf den gefundenen Ergebnissen eine signifikant positive Korrelation zwischen den visuellen Verfahren nach ICDAS und Nyvad und CALCIVIS angenommen werden, womit die in Kapitel 3 formulierten Alternativhypothesen  $H1_2$  und  $H1_3$  angenommen werden können. Im Vergleich des CALCIVIS selbst für die erste und zweite Messreihe lag der Korrelationskoeffizient bei  $r_s=0,79$  ( $P<0,0001$ ), was einem Wert in einem hohen Bereich entspricht.

Der Korrelationskoeffizient für die visuellen Untersuchungen nach ICDAS und Nyvad lag mit einem Wert von  $r_s=0,88$  auch in einem Bereich hoher Korrelation.

## 5.5 Auswertung der Rastereinteilung

Die Auswertung der ersten und zweiten Messreihe mit CALCIVIS durch das Raster wurde durch den Wilcoxon Test auf signifikante Unterschiede untersucht.

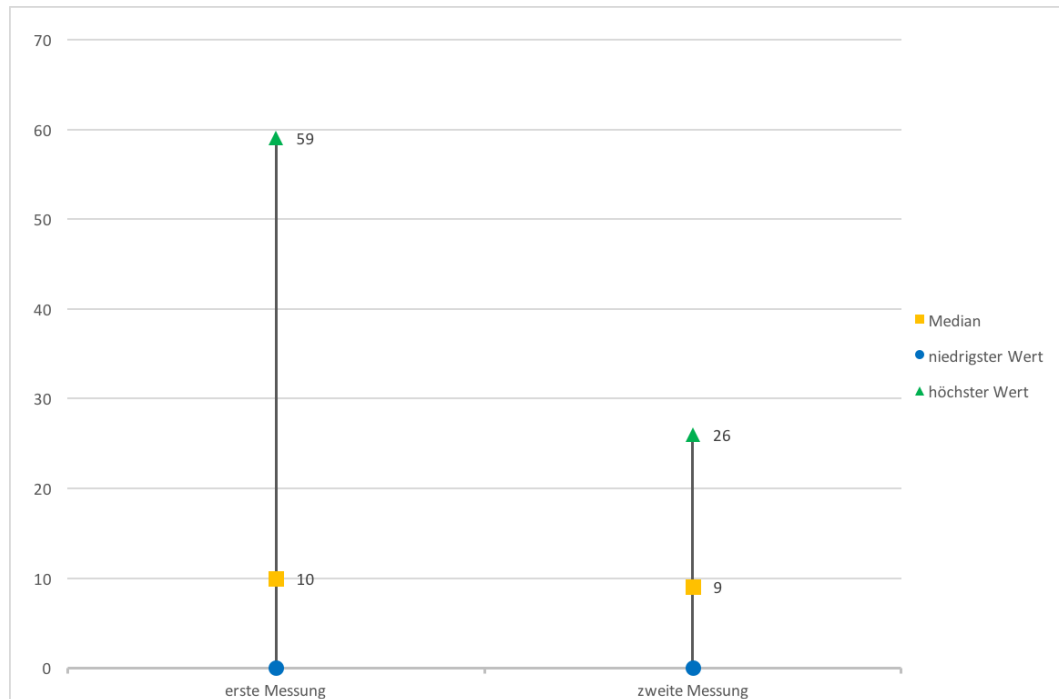


Abbildung 12: Rasterauswertung mit Median und höchstem und niedrigstem gefundenem Wert für alle Messpunkte



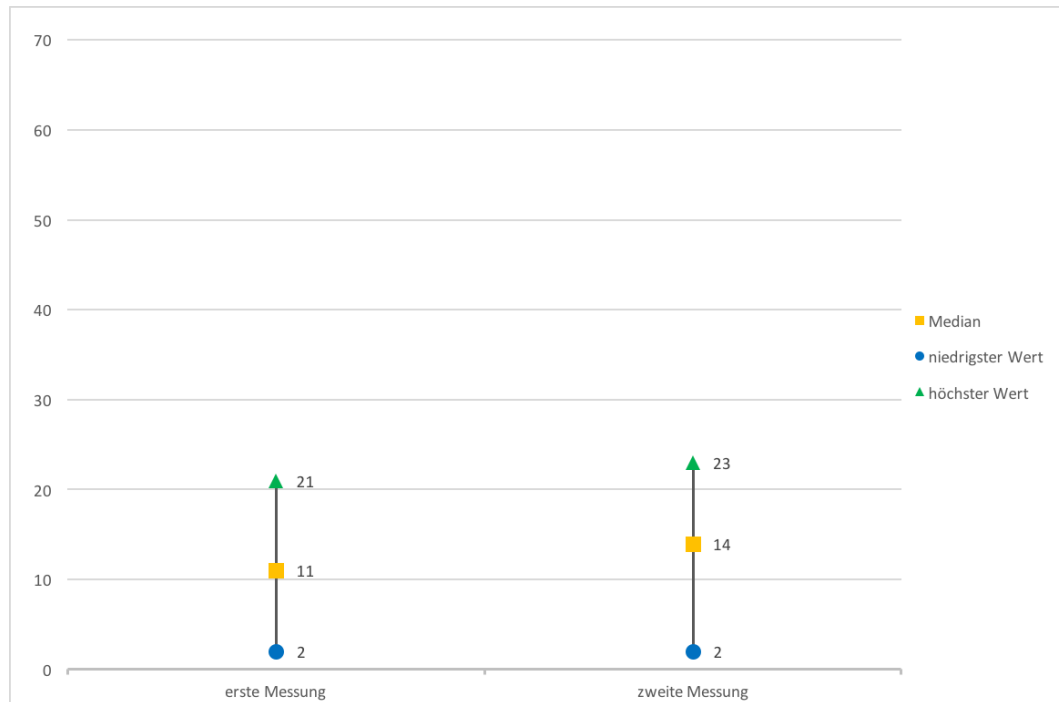


Abbildung 13: Rasterauswertung mit Median und höchstem und niedrigstem gefundenen Wert für alle vestibulären Messpunkte

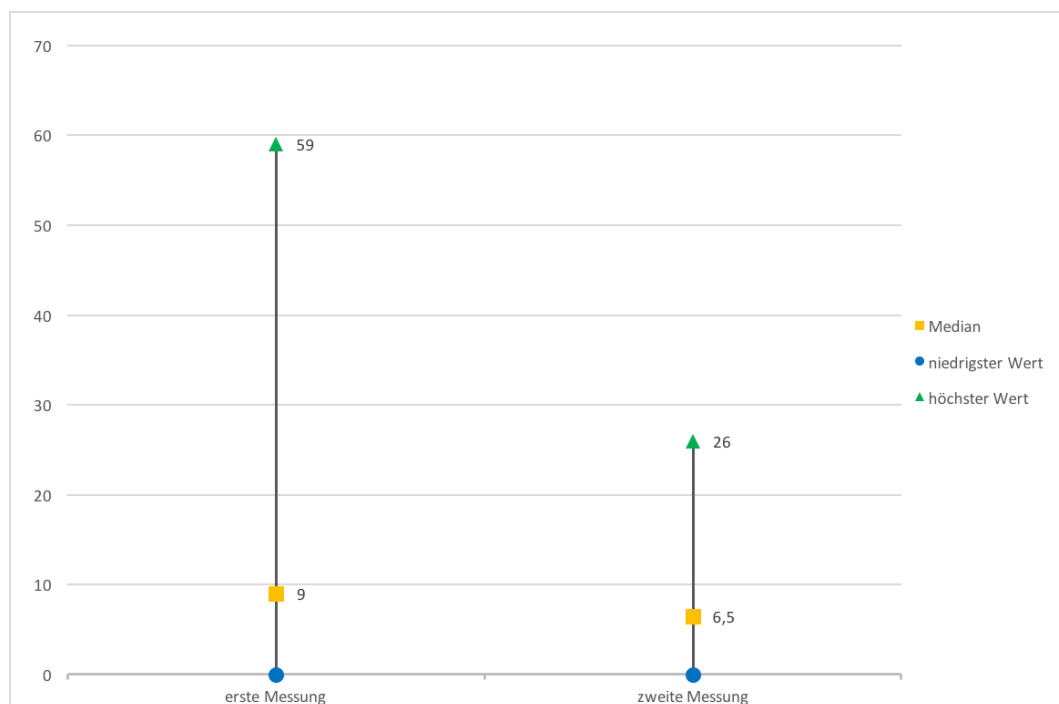


Abbildung 14: Rasterauswertung mit Median und höchstem und niedrigstem gefundenen Wert für alle okklusalen Messpunkte

Die Abbildungen 12-14 zeigen jeweils die Mediane der Auswertung für alle Messpunkte und vestibuläre und okklusale Flächen getrennt, sowie die Maximal- und Minimalanzahl an ausgewerteten Kästchen. Für die vestibulären Flächen ergab sich somit in der ersten Messung ein Median von 11, bei einem Minimalwert von 2 und einem Maximalwert von 21 Kästchen. Die zweite Messung zeigte einen Median von 14. Auch hier lag der niedrigste gefundene Betrag bei 2 und der höchste bei 23. Im Vergleich ergab sich  $p=0,01$ , woraus sich ein signifikanter Unterschied der ersten und zweiten Beurteilung ableiten lässt. Bei 42 betrachteten okklusalen Flächen ergab sich für die erste Untersuchung ein Median von 9 bei einem Maximalwert von 59 und Minimalwert von 0. In der zweiten Betrachtung lagen diese Werte bei 6,5 für den Median, 26 für den Maximalwert und 0 für den Minimalwert. Mit einem errechneten  $p$ -Wert von 0,43 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ähnliches ergab sich für alle Messpunkte gemeinsam betrachtet. Der Vergleich beider Messreihen war mit  $p=0,47$  nicht signifikant unterschiedlich mit Medianwerten von 10 und 9 der ersten und zweiten Untersuchung bei Maximalwerten von 59 und 26, sowie Minimalwerten von 0.

## 5.6 Reproduzierbarkeit der Auswertung mittels Raster

Die Reproduzierbarkeit der Auswertung mittels Raster wurde über den Intra-Class Correlation Coefficient (ICC) für die erste und zweite Messung mit CALCIVIS geprüft. Das Ergebnis mit der Annahme eines 95% Konfidenzintervalls ist in Abb.15 dargestellt.

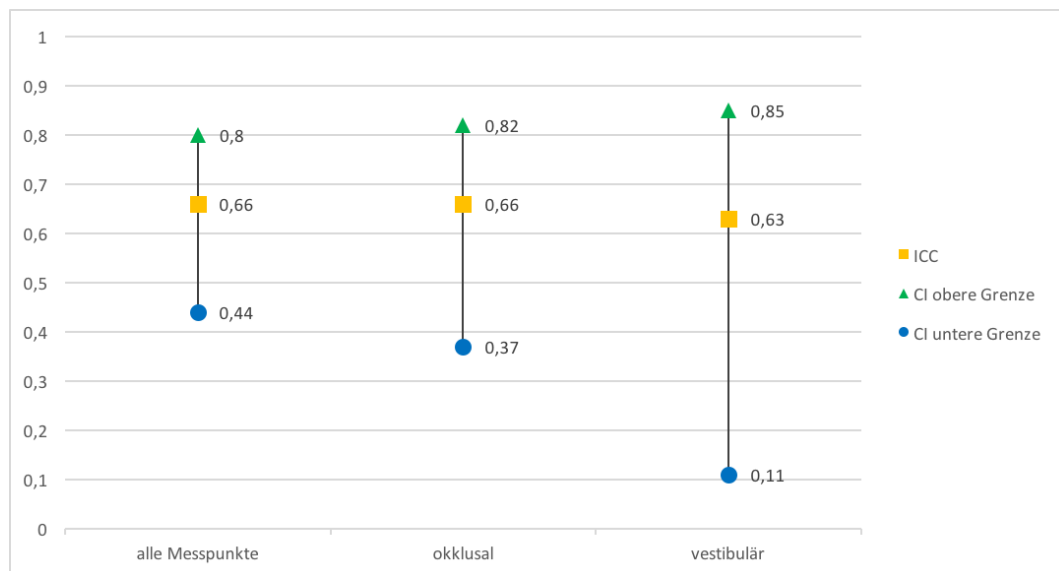


Abbildung 15: Intra-Class Correlation Coefficient für die Auswertung mittels Raster

Mit Werten von ICC=0,63-0,66 lag die Reproduzierbarkeit der Auswertung von erster und zweiter Messung in einem moderaten Bereich.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Problemstellung

Wie bereits beschrieben, wurde in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Kariesprävalenz verzeichnet [Marthaler, 2004, Pieper, 2009]. Vor allem Kinder profitieren von Maßnahmen wie die Gruppenprophylaxe, Fluoridierung und Fissurenversiegelungen [Momeni et al., 2007, Winter et al., 2015]. Dennoch wird vermehrt auch eine Polarisierung des Kariesbefalls, insbesondere bei Kindern mit niedrigerem sozioökonomischen Status, beobachtet [Pieper et al., 2012]. Die Tendenz zu nicht kavitierten Läsionen macht es erforderlich, diese frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Eine Therapieentscheidung ist jedoch nicht nur durch deren Erfassung zu treffen. Auch eine Einschätzung über die mögliche Progression der Läsionen sollte erfolgen, um eine geeignete Behandlungsstrategie wählen zu können [Cotta et al., 2015]. Als Goldstandard in der histologischen Diagnostik wird vielfach Methyl-Rot eingesetzt, um zwischen inaktiven und aktiven Läsionen unterscheiden zu können [Cotta et al., 2015, Macgregor, 1961, Splieth et al., 2001]. Klinisch fehlt ein solcher Goldstandard derzeit. Gut erprobt im klinischen Alltag vor allem im Hinblick auf die Progressionseinschätzung einer Karies sind die visuell-taktilen Verfahren nach ICDAS und Nyvad [Braga et al., 2009]. Sie sollten in der vorliegenden Arbeit daher als Grundlage zur Aktivitätseinschätzung dienen. Eine digitale Darstellung ist durch die visuell-taktile Befundung allerdings nicht möglich.

Ein Verfahren, das diesem Problem gerecht wird, ist das neu auf dem Markt eingeführte CALCIVIS® Imaging System. Im Falle einer aktiven kariösen Läsion werden Calciumionen aus der Zahnhartsubstanz gelöst [Larsen, 1990, Vogel et al., 1988]. Ein fotosensitives Protein bindet diese freien Calciumionen an der Zahnoberfläche und emittiert dabei ein blaues Licht (Biolumineszenz). Die Aktivität einer Läsion kann so digital dargestellt werden. Erste Studien für das Verfahren konnten positive Ergebnisse für den Einsatz von CALCIVIS zur Unterscheidung von aktiven und inaktiven kariösen Läsionen ermitteln [Galle A., 2017, Jablonski-Momeni and Kneib, 2016, Martignon, 2017, Neuhaus K.W., 2017, Vernon B., 2017]. Mit der vorliegenden in-vitro Studie sollte die Reproduzierbarkeit des Systems und die Korrelation der Messungen durch

CALCIVIS mit den visuellen Befunden zur Aktivität kariöser Läsionen nach Nyvad und ICDAS an Milchzähnen überprüft werden. Mit der Erstellung eines Millimeterrasters, das im Nachhinein auf die Biolumineszenzbilder gelegt wurde, sollte geprüft werden, ob eine Quantifizierung der Ergebnisse möglich ist. Außerdem sollte getestet werden, ob ein solches diagnostische Hilfsmittel die Diagnosefindung erleichtern kann.

## 6.2 Diskussion von Material und Methode

### 6.2.1 Auswahl und Lagerung der Zähne

Für diese in-vitro Studie standen 55 Milchzähne (34 Milchmolaren, 21 Milchfrontzähne) zur Verfügung. Zähne mit deutlichen Strukturanomalien oder stark zerstörte Zähne waren von der Untersuchung ausgeschlossen.

Zur Desinfektion der Zähne erfolgte die Lagerung direkt nach der Extraktion in 0,001% Natriumazid. Während der gesamten Studiendurchführung wurden die Zähne dann in destilliertem Wasser gelagert, um ein Austrocknen zu verhindern. Weitere denkbare Lagerungsmedien wären Thymol, Alkohol, Formalin, Chloramin, Wasser und Natriumhypochlorit gewesen.

Thymol bietet den Vorteil, zusätzlich bakterizid, fungizid und desinfizierend zu wirken [Lüllmann et al., 2010]. Bei Verfahren wie der Fluoreszenzmessung sollte die Wirkung des Lagerungsmediums auf das Untersuchungsergebnis beachtet werden. *Francescut et al.* [2006] untersuchten in einer Studie die Auswirkung des Aufbewahrungsmittels auf die Laserfluoreszenz, indem sie die Zähne in Thymol, Formalin, Chloramin und bei -20 Grad ohne Lösungsmittel lagerten. In der Gruppe der gefrorenen Zähne konnte keine Veränderung der Messergebnisse festgestellt werden. Bei allen anderen Zähnen kam es zu einer deutlichen Abnahme der Laserfluoreszenzwerte. Bei einer längeren Lagerung in Wasser dagegen konnten *Jablonski-Momeni et al.* [2011] nach zweimaliger Messung keine signifikante Änderung der Fluoreszenzwerte feststellen.

Im Hinblick der Wirkung des Lagerungsmediums auf die Biolumineszenz gibt es keine hinreichende Studienlage. Der Hersteller empfiehlt destilliertes Wasser für eine Lagerung unter 4 Wochen oder zur Rehydratation. Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) mit 0,05% Thymol ( $\leq 1\text{ml}$ ) soll für eine längere Lagerungszeit

dienen, um mikrobielles Wachstum zu unterbinden. In dieser Studie wurde die Lagerung in destilliertem Wasser gewählt. Weiterhin empfiehlt der Hersteller, Zähne nie länger als 30 min. außerhalb des Lagermediums aufzubewahren. Eine Rehydratation kann in einer Zeitspanne bis 8 Stunden über eine Spülung und Trocknung im Verhältnis 3:1 erreicht werden. Nach einer Lagerung über 8 Stunden außerhalb des Mediums sollte eine Rehydratation in destilliertem Wasser von mindestens 8 Stunden erfolgen.

Um eine Simulation des Mundhöhlenmilieus zu schaffen, sollte auch über eine Lagerung der Zähne in Kunstspeichel nachgedacht werden. Doch auch hier gibt es noch keine Evidenz über die Wirkung des künstlichen Speichels auf die Ergebnisse der Biolumineszenz. Denkbar wäre eine Verfälschung der Messungen durch das zusätzlich im Speichel vorhandene Calcium. Hierzu müssten Studien in-vivo durchgeführt werden.

### **6.2.2 Visuell-taktiler Untersuchung**

Die visuelle Beurteilung kariöser Läsionen zeichnet sich durch eine einfache und schnelle Durchführbarkeit aus. Diese Methode dient als Grundlage jeder Kariesdiagnose. In vielen Reihenuntersuchungen galt bis vor kurzem noch der WHO-Standard als die Methode der Wahl, welche kariöse Läsionen allerdings nur auf dem Kavitationsniveau erfasst. Eine behandlungsdürftige Karies (D3-Niveau) liegt hierbei bei sichtbar unterminiertem Schmelz und tastbar erweichten Schmelzrändern vor [WHO, 2013]. Das gehäufte Auftreten von Initialläsionen bedingt allerdings, Läsionen differenzierter als nur auf Kavitationsniveau zu erfassen und besonders auch deren Progressionsgrad einzuschließen. An diese Problematik anknüpfend wurde das International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) entwickelt. Mit Hilfe eines siebenstufigen Codes soll es möglich gemacht werden, den Schweregrad einer Läsion einzuschätzen und auch deren Aktivitätsgrad [ICDAS Coordinating Committee, 2009]. Als hilfreich haben sich dabei das Vorhandensein von Plaque, die Lokalisation der Läsion, das klinische Erscheinungsbild, eine glänzende bzw. matte Oberfläche und die taktiler Bestimmung der Oberflächenbeschaffenheit erwiesen. Auch die Nyvad-Kriterien bedienen sich diesen Eigenschaften einer Karies, schließen aber zusätzlich das Vorhandensein von Plaque mit ein [Nyvad et al., 1999]. In Langzeitstudien konnte

an gerade durchbrechenden Zähnen eine besonders hohe Akkumulation von Plaque beobachtet werden. In direktem Zusammenhang steht, dass an im Durchbruch stehenden Zähnen häufiger aktive kariöse Läsionen beobachtet werden konnten [Carvalho et al., 2016]. Die ausgewählten Zähne dieser Studie waren vor der visuellen Beurteilung gereinigt worden, weshalb eine falsche Einschätzung durch die Nyvad-Kriterien und damit eine Verfälschung des Ergebnisses im Vergleich zu den Messungen mit CALCIVIS in Betracht gezogen werden müssen. Beide Systeme sind zur Diagnose einer Karies hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit und Akkuratheit in vermehrten Studien hinreichend erprobt [Braga et al., 2009, Jablonski-Momeni et al., 2008, Nyvad et al., 1999, Singh et al., 2016, Souza et al., 2013] und sollten in der vorliegenden Studie als Grundlage zur Aktivitätserfassung dienen.

Zu den oben genannten Merkmalen zur visuell-taktilen Aktivitätsentscheidung, sollte auch die Blutungsneigung der Gingiva bei Zahnfleischnahen Läsionen beachtet werden [Ekstrand et al., 1998]. Die vorliegende Studie wurde in-vitro durchgeführt, wodurch dieses Merkmal nicht als Entscheidungskriterium dienen konnte.

### 6.2.3 Biolumineszenzmessung mit CALCIVIS®

Die vorliegende Studie sollte das kürzlich auf den Markt gekommene CALCIVIS Imaging System im Hinblick auf dessen Reproduzierbarkeit und Korrelation mit visuellen Verfahren der Kariesdiagnose an Milchzähnen testen. Das Gerät arbeitet mit einem fotosensitiven Protein, welches bei Auftragen auf die Zahnoberfläche freie Calciumionen bindet und daraufhin ein Lichtsignal emittiert. Dieses Lichtsignal wird durch eine Kamera eingefangen und über eine Software dargestellt. CALCIVIS ermöglicht somit im Gegensatz zu den visuell-taktilen Methoden eine objektive Erfassung von Läsionen und eine Digitalisierung der Diagnosen. Ergebnisse können den Patienten visualisiert werden, was eine sinnvolle Kommunikation in der Praxis darstellt. Die Möglichkeit, Befunde zu speichern, vereinfacht das Kariesmonitoring und bietet den Vorteil, Therapiemaßnahmen im Rahmen von Verlaufskontrollen, zu optimieren. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen zur Validierung des Gerätes. *Jablonski-Momeni und Kneib* [2016] konnten in einer Studie an bleibenden Zähnen positive

Korrelationen zum Einsatz von Biolumineszenz zur Erfassung der Aktivität von kariösen Läsionen an bleibenden Zähnen und den visuellen Verfahren diagnostizieren. Durch Validierung mit dem Einsatz von Methyl-Rot in einer histologischen Aufbereitung erreichte CALCIVIS Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 92,5% und 90%. Die visuell-taktilen Verfahren dagegen 83,6% und 85%. [Jablonski-Momeni et al., 2018] Für Milchzähne dagegen gibt es noch keinerlei Untersuchungen durch CALCIVIS.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einem Prototyp des CALCIVIS-Systems gearbeitet. Als Nachteile müssen der apparative Aufwand und das nötige zeitnahe Anmischen und auch Verbrauchen des Proteins gesehen werden.

Zu der Eignung des Gerätes unter in-vivo Bedingungen oder auch dessen Genauigkeit bei Messungen des Approximalraumes fehlen derzeit noch weitere Studien. Interessant wäre, wie sich das Protein im Zusammenhang mit dem im Speichel vorhandenen Calcium verhält. Auch der Einfluss der veränderten Temperaturlage im Mund sollte untersucht werden.

#### **6.2.4 Studiendesign**

Ein ideales Studiendesign würde zunächst Untersuchungen in-vivo, anschließend an denselben Objekten in-vitro beinhalten [Pitts, 2001]. Bei einem solchen Aufbau muss kritisch hinterfragt werden, wann eine Extraktion eines Zahnes ethisch zweifelsfrei vertretbar ist. Aufgrund dieser Tatsache und der Arbeit mit einem Prototypen des CALCIVIS-Systems wurde hier das in-vitro Design gewählt. Das Alter der Patienten, Sozial- und Familienanamnese und das allgemeine Kariesrisiko, Charakteristika, die letztendlich mittragend sind für die Auswahl einer Therapie, konnten somit nicht mitberücksichtigt werden. Es wurde versucht, den Studienaufbau der klinischen Situation so weit wie möglich anzupassen. Aus den Erkenntnissen in-vitro kann dennoch nicht uneingeschränkt auf die Situation in-vivo geschlossen werden. Dennoch ist es aber sinnvoll, Untersuchungen zunächst in-vitro durchzuführen. So können weitere klinische Studien effizienter und aussagekräftiger durchgeführt werden.

Noch ausstehend wäre eine zusätzliche Beurteilung der Läsionen durch den Goldstandard Histologie. Aufgrund der Tatsache, dass die hier verwendeten Zähne für weitere Untersuchungszwecke benötigt wurden, wurde auf die histologische



Schnitttherstellung verzichtet und die visuellen Methoden nach ICDAS und Nyvad als Grundlage zu einer Validierung herangezogen.

### 6.3 Diskussion der Ergebnisse

#### 6.3.1 Häufigkeitsverteilung der visuellen Untersuchung

Die Häufigkeitsverteilung der visuellen Einschätzung nach ICDAS und Nyvad wurde getrennt ausgewertet. Für jeden Code wurde eine Verteilung in vestibuläre, okklusale und alle Messpunkte vorgenommen. Die Aktivitätsverteilung ist separat aufgeführt. Bei einem direkten Vergleich der Aktivität einer Läsion fällt auf, dass sich die Nyvad-Kriterien nur in einem Messpunkt von denen der ICDAS-Kriterien unterscheiden. Nach ICDAS wurde ein okklusaler Messpunkt mehr als inaktiv eingeschätzt, wodurch es bei Betrachtung aller Messpunkt zu einer Verteilung von 18 inaktiven und 45 aktiven Flächen kommt. Bei den Kriterien nach Nyvad waren es dagegen 17 inaktive und 46 aktive Messpunkte. Dieses Ergebnis suggeriert die Annahme, dass beide Systeme hinsichtlich der Aktivitätseinschätzung vergleichbar sind und äquivalent angewendet werden können. Zu einem gleichen Schluss kommen auch *Braga et al.* [2010], die beide Systeme durch Untersuchung von 763 Milchmolaren verglichen.

Ein Vergleich der einzelnen Codes beider Systeme ist schwer zu ziehen, da die Nyvad-Kriterien eine Aktivität bzw. Inaktivität direkt miteinschließen. Bei dem System nach ICDAS wird zunächst nur auf die optischen Merkmale einer Karies geachtet, eine Aktivitätseinschätzung erfolgt erst nach der Zuordnung zu einem Code. Dennoch wäre folgender Vergleich denkbar:

*Tabelle 10: Möglicher Vergleich der einzelnen Codes nach ICDAS und Nyvad*

ICDAS Code	Nyvad Code
0	0
1, 2	1, 4
3, 4	2, 5
5, 6	3, 6

Als kariesfrei (bei beiden Systemen Code 0) wurden 12,7% aller Messpunkte eingeschätzt, sowohl nach ICDAS als auch nach Nyvad. Erste sichtbare Veränderungen im Schmelz, was ICDAS Code 1 und 2 bzw. Nyvad Code 1 und 4 entsprechen würde, wiesen nach ICDAS 39,7%, nach Nyvad 39,6% der untersuchten Flächen auf. ICDAS Code 3 und 4 entsprachen 15,8% der Messpunkte, die Nyvad Codes 2 und 5 wurden im Vergleich bei 14,3% beobachtet. Deutliche Kavitätenbildung wiesen nach ICDAS Code 5 und 6 31,7% der Messpunkte auf, nach Nyvad Code 3 und 6 33,3%.

Ein direkter Vergleich beider Systeme macht also deutlich, dass die zu beurteilenden Messpunkte bei beiden Systemen ähnlichen Progressionsgraden zugeteilt wurden, weshalb es demnach scheinbar keinen Unterschied macht, welches System genutzt wird.

### **6.3.2 Vergleich der ersten und zweiten Messreihe durch CALCIVIS®**

Um die erste und zweite Messreihe durch CALCIVIS hinsichtlich der Aktivitätserfassung zu vergleichen, wurde aufgrund der dichotomen Ausprägung der Chi-Quadrat-Vierfeldertest nach McNemar verwendet. Die Auswertung ergab eine Übereinstimmung in 58 von 63 Fällen. Die Ergebnisse der vestibulär gemessenen Flächen stimmten in beiden Fällen überein. Sowohl in der ersten Untersuchung als auch in der zweiten erkannte das System 20 Flächen als aktiv, eine Fläche als inaktiv. Lediglich okklusal ergab sich zwischen beiden Messungen ein Unterschied. Hier diagnostizierte das System in der zweiten Untersuchung einen Messpunkt mehr als inaktiv, weshalb sich hier folgende Werte ergaben: 15 inaktive Messpunkte, 27 aktive. In der ersten Messung waren es dabei 14 inaktive und 28 aktive Flächen. Gemeinsam betrachtet ergab sich damit für alle Messpunkte einen Unterschied von 1,6%. Die zugrundeliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass zwischen beiden Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede vorliegen ( $p=1$ ). Die Reproduzierbarkeit von CALCIVIS wurde durch Cohens Kappa näher ermittelt.

### 6.3.3 Reproduzierbarkeit des CALCIVIS® Imaging Systems

Ein neues Diagnosesystem sollte eine hohe Reproduzierbarkeit seiner Ergebnisse liefern. Sowohl die Wiederholung einer Messung eines einzelnen Untersuchers (Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit) als auch der Vergleich zweier Messungen durch zwei oder mehr Untersucher (Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit) sollte annähernd dieselben Ergebnisse liefern. In dieser Studie wurden zwei Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen mit CALCIVIS, einem neuen System zur Bestimmung einer Aktivität einer kariösen Läsion, an Milchzähnen durchgeführt. Das Biolumineszenzverfahren lieferte mit  $\kappa=0,79$  (95% CI 0,52-0,95) Ergebnisse im Bereich starker Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungen. Eine Studie von *Jablonski-Momeni und Kneib* [2016] an bleibenden Zähnen lieferte ein ähnliches Ergebnis. Hier lag die Reproduzierbarkeit mit  $\kappa=0,81$  sogar in einem Bereich fast perfekter Übereinstimmung.

Die hohe Reproduzierbarkeit des Gerätes weist auf eine gute Konstanz zwischen mehreren Untersuchungen hin, eine Grundvoraussetzung, um die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Damit zeigt CALCIVIS als neues System hohes Potential, zur Aktivitätserfassung einer kariösen Läsion und Verlaufskontrolle eingesetzt zu werden. Durch Vergleich zweier in kurzen Abständen erfolgten Untersuchungen kann der Erfolg präventiv stattgefundenener Maßnahmen kontrolliert werden, aber auch der Erfolg von durchgeführten Mundhygienemaßnahmen durch den Patienten können veranschaulicht werden.

Dennoch sollte bedacht werden, dass eine gute Reproduzierbarkeit noch keine Auskunft darüber gibt, wie genau ein Gerät arbeitet. Trotz ähnlicher Ergebnisse zweier Messreihen, gibt es keinen Hinweis, ob es sich dabei evtl. um falsch-negative oder falsch-positive handelt. Weiterhin muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Studie lediglich die Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit getestet wurde. Für eine vollständige Evaluierung des Verfahrens sollte somit auch die Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit überprüft werden. Hier stehen weitere Untersuchungen aus.

#### 6.3.4 Korrelation der visuellen Untersuchung und der Auswertung mittels CALCIVIS®

Durch Ermittlung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman sollten die in Kapitel 3 formulierten Hypothesen, inwieweit die Verfahren nach ICDAS und Nyvad mit CALCIVIS korrelieren, überprüft werden. Außerdem sollte die Korrelation der einzelnen Verfahren untereinander aufgezeigt werden. Mit einem Wert von  $r_s=0,88$  zwischen ICDAS- und Nyvad-Aktivität liegt die Korrelation nach *Ricketts et al.* [1998] in einem hohen Bereich. Zu dem Ergebnis, dass beide visuellen Systeme sich in der Aktivitätsbeurteilung nicht wesentlich voneinander unterscheiden, kamen auch *Braga et al.* [2009]. Gegenstand dieser Studie sollte allerdings vielmehr die Korrelation zwischen den beiden visuell-taktilen Verfahren und CALCIVIS sein. Hierbei wurde das System nach ICDAS mit beiden Messungen durch CALCIVIS verglichen und das selbe für die Nyvad-Kriterien wiederholt. Hierbei ergab sich für ICDAS und die erste Messung durch CALCIVIS  $r_s=0,31$ , für ICDAS und die zweite Calcivismessung  $r_s=0,44$ . Somit liegen beide Werte in einem Bereich moderater Korrelation. Für Nyvad-CALCIVIS (erste Messung) dagegen lag der Zusammenhang mit  $r_s=0,25$  in einem Bereich geringer Korrelation. Der Vergleich zwischen Nyvad-CALCIVIS (zweite Messung) erbrachte dagegen ebenso einen Wert mit moderater Korrelation ( $r_s=0,39$ ). Auffällig hierbei ist, dass die erste Untersuchung mit CALCIVIS sowohl für Nyvad als auch ICDAS geringere Korrelationskoeffizienten ( $r_s=0,31$  und  $0,25$ ) aufweist als die zweite Messreihe ( $r_s=0,44$  und  $0,39$ ). Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass in der zweiten Messreihe durch CALCIVIS ein Messpunkt weniger als aktiv erkannt wurde als in der ersten Untersuchung und sich diese damit nur in einem bzw. zwei Messpunkten bei der Beurteilung durch Nyvad bzw. ICDAS unterscheidet.

Die ermittelten Korrelationskoeffizienten bestätigen damit die formulierten Alternativhypothesen ( $H_{12}$  und  $H_{13}$ ), dass die visuell erhobenen Befunde durch Nyvad und ICDAS positiv mit den Befunden durch CALCIVIS korrelieren.

*Jablonski-Momeni und Kneib* [2016] gelangen in ihrer Studie an bleibenden Zähnen mit Werten für Nyvad-CALCIVIS von  $r_s=0,776$  und ICDAS-CALCIVIS von  $r_s=1,0$  zu Korrelationen in einem hohen Bereich.

### 6.3.5 Auswertung der Rastereinteilung

CALCIVIS bietet nicht die Möglichkeit die Untersuchungsergebnisse zu quantifizieren. Die Frage, ob ein Millimeterraster zur Quantifizierung der Ergebnisse beider Untersuchungen durch CALCIVIS nützlich ist, sollte über den Wilcoxon Test überprüft werden. Er testet die Auswertung beider Messreihen auf signifikante Unterschiede. Unter Betrachtung der Diagramme (Abb. 12, 13 und 14) in Kapitel 5.5 fällt auf, dass sich die Mediane beider Untersuchungen mit Werten von 9 und 10 zunächst kaum unterscheiden. Auffällig ist ein Messwert von 59 Kästchen in der ersten Beurteilung, der sich damit um 34 Kästchen von der am höchsten ermittelten Anzahl der zweiten Untersuchung unterscheidet. Der „Ausreißer“ ist den okklusalen Messpunkten verschuldet und betrifft konkret einen Zahn. Hier konnte eine Differenz von 50 Kästchen in beiden Messungen gefunden werden. Denkbar für einen solch großen Unterschied wäre eine evtl. zu geringe Lufttrocknung des Messpunktes vor der Untersuchung, sodass Restflüssigkeit die Biolumineszenz erhöht haben könnte. Auch eine mögliche Verunreinigung während der Vorbereitung wäre möglich. Dennoch ergibt sich im Endergebnis kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Auswertungen ( $p=0,47$ ).

Werden allerdings nur die vestibulären Flächen betrachtet, so ergibt sich mit  $p=0,01$  ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messungen. Die Mediane liegen hier für die erste Messung bei 11 und für die zweite Messung bei 14. Grund hierbei könnte in einer falschen Auszählung der Kästchen liegen, wodurch es zu einer Verfälschung des Endergebnisses gekommen sein könnte. Werden im Vergleich die kappa-Werte und die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Vierfeldertestes nach McNemar der Auswertung ohne Raster insbesondere für die vestibulären Flächen betrachtet, erbrachte CALCIVIS hier deutlich positive Untersuchungsergebnisse. Ein Unterschied zwischen beiden Messreihen war nicht feststellbar.

Die Auswertung über ein Raster liefert für die Diagnosefindung allerdings keinen Mehrwert. Eine Therapieentscheidung erfolgt über die Diagnose aktiv oder inaktiv. Dabei ist es irrelevant, ob eine Läsion über eine Auswertung durch ein Raster „mehr oder weniger aktiv“ ist. Hinzu kommt der Zeitaufwand durch ein solches Verfahren. Im Vergleich zu den gefundenen Ergebnissen der Messungen durch CALCIVIS ergeben sich keine verbesserten Aussagen in Bezug auf das Endergebnis. Lediglich denkbar wäre eine Aufwertung des Kariesmonitorings. Durch Vergleich der Rasterdarstellung wäre es noch leichter möglich, eine Progression der Läsion zu

quantifizieren und zu dokumentieren. Die Reproduzierbarkeit der Rasterauswertung lag wie in Kapitel 5.6 beschrieben mit Werten zwischen  $ICC=0,63-0,66$  in einem moderaten Bereich. Somit stellt das Verfahren trotz der oben genannten negativen Aspekte eine Möglichkeit dar, das Kariesmonitoring zu erweitern und in gewisser Weise zu verbessern.

#### **6.4 Schlussfolgerung und klinische Relevanz**

Zurzeit gibt es nur wenig Möglichkeiten, die Aktivität einer Läsion zu erfassen. Lediglich visuelle Kriterien lassen eine Schlussfolgerung auch auf die Progression einer Läsion zu. Als ein neues digitales System zu einer Aktivitätserfassung kariöser Läsionen lieferte das CALCIVIS Imaging System in der vorliegenden Studie in-vitro gute Ergebnisse. Untersucht werden sollte, inwieweit CALCIVIS mit den visuellen Kriterien korreliert und die Messungen reproduzierbar sind. Außerdem sollte die Überlegung, ein Raster auf die Biolumineszenzbilder zu legen, um die Untersuchungsergebnisse zu quantifizieren, überprüft werden. Mit Korrelationen im moderaten Bereich und einer guten Reproduzierbarkeit der Messungen scheint CALCIVIS ein vielversprechendes System zu sein, den Progressionsgrad einer kariösen Läsion zu erfassen und den Praxisalltag damit zu unterstützen. Bedacht werden muss sicherlich, dass in-vitro Situationen nicht uneingeschränkt auf klinische Situationen übertragbar sind, weshalb es hier weiteren Untersuchungen bedarf. Dennoch können Ausblicke geschaffen werden inwieweit sich ein neues System für klinische Zwecke eignet. Die Rasterauswertung konnte in dieser Studie keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Auswertung der Messergebnisse liefern. Die Digitalisierung der Befunde macht das CALCIVIS Imaging System zu einem Erfolg versprechenden Hilfsmittel im klinischen Alltag. Die Möglichkeit, eine Aktivität einer kariösen Läsion darstellbar zu machen, vereinfacht es, das Verständnis des Patienten zu gewinnen und diesen zu einer besseren Mundhygiene zu motivieren, was insbesondere bei Kindern eine Rolle spielt. Das Wissen um den Progressionsgrad einer Läsion gibt dem Behandler die Möglichkeit, seine Therapie darauf basierend einzuleiten. So müssen gerade initiale Läsionen zunächst nicht unbedingt invasiv behandelt werden, sondern können auch durch prophylaktische Maßnahmen oder mikro-invasive Verfahren therapiert werden. Eine Übertherapie

mit unnötigem Substanzverlust wird vermieden. Ob sich das Biolumineszenzverfahren im klinischen Alltag bewährt, konnte durch die vorliegende Studie nicht hinreichend geklärt werden und muss weiter untersucht werden.

## 7 Zusammenfassungen

### 7.1 Zusammenfassung Deutsch

#### **Korrelation des CALCIVIS® Imaging Systems mit visuellen Verfahren zur Erfassung von aktiven kariösen Läsionen an Milchzähnen - eine in-vitro Studie**

**Problemstellung:** Der deutliche Rückgang der Kariesprävalenz in den letzten Jahren und die häufigere Erscheinung von nicht kavitierten Initialläsionen, macht es wichtig, solche kariösen Veränderungen möglichst frühzeitig zu erkennen, aber vor allem auch deren Aktivität einzuschätzen, um eine geeignete Therapiemaßnahme einleiten zu können. Durch rechtzeitiges Handeln kann es so möglich gemacht werden, eine Karies im Anfangsstadium zu arretieren. Somit kann einem präventivem und mikro-invasivem Verfahren der Vorrang gegeben werden und unnötiger Substanzverlust wird vermieden. Bisher existieren wenig Möglichkeiten, die Aktivität kariöser Läsionen einzustufen. Lediglich visuell-taktile Verfahren können diese Diagnose zurzeit treffen. Ein neues System, welches die Aktivität einer kariösen Läsion digital über Biolumineszenz messen kann, ist das CALCIVIS Imaging System.

**Ziel:** Ziel der vorliegenden Studie war es, die Korrelation des neuartigen CALCIVIS Imaging Systems mit den gängigen visuellen Verfahren nach ICDAS und Nyvad zur Erfassung der Aktivität von kariösen Läsionen an Milchzähnen zu überprüfen. Außerdem wurde die Reproduzierbarkeit des neuen Systems untersucht. Zusätzlich wurde überprüft, ob ein Raster, welches zur Quantifizierung auf die Biolumineszenzbilder gelegt wurde, die Reproduzierbarkeit besser erfassen könne.

**Material und Methode:** Für die Studie standen 55 extrahierte Milchzähne (34 Milchmolaren, 21 Milchfrontzähne) zur Verfügung. Die Zähne wurden gereinigt und die zu beurteilenden Flächen mit einer Intraoralkamera erfasst. Jeweils 1-2 Messpunkte wurden je Zahn ausgewählt. Jeder Messpunkt wurde durch die visuell-taktilen Methoden nach Nyvad und ICDAS klassifiziert. Anschließend wurden alle zu beurteilenden Flächen mit einem Prototyp von CALCIVIS untersucht. Die entstandenen Aufnahmen konnten auf das Vorliegen einer Aktivität (Biolumineszenz) bewertet werden. Mit Erstellung eines Rasters (0,5cm x 0,5cm)



über die Biolumineszenzbilder sollte untersucht werden, ob eine Quantifizierung der Ergebnisse möglich ist. Eine zweite Untersuchung erfolgte 4 Wochen später.

**Statistik:** Die Ergebnisse wurden in MS Excel übertragen und in MedCalc 17.2 überführt. Die Verteilung der Befunde wurde durch Kreuztabellen dargestellt. Mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest nach McNemar sollte die erste und zweite Messreihe durch CALCIVIS hinsichtlich der Aktivitätsdiagnose verglichen werden. Die Korrelation zwischen CALCIVIS und den visuellen Verfahren nach ICDAS und Nyvad wurde über den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman dargestellt. Der Wilcoxon Test sollte die Befunde der Rasterauswertung auf signifikante Unterschiede prüfen. Über den Intra-Class-Correlation Coefficient wurde die Reproduzierbarkeit der Auswertung durch das Raster überprüft.

**Ergebnisse:** Nach visueller Untersuchung der zur Verfügung stehenden Zähne wurden durch Nyvad 27% der Messpunkte als inaktiv eingestuft. Durch ICDAS waren es 28,6%. Als aktiv galten bei Nyvad 73%, bei ICDAS 71,4% der Messpunkte. CALCIVIS hingegen stufte in der zweiten Messung 25,4% als inaktiv ein, 74,6% als aktiv. Beide Untersuchungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p=1$ ). Mit  $\kappa=0,79$  war die Reproduzierbarkeit des Biolumineszenzverfahrens hoch. Die Korrelationen lagen bei  $r_s$ : Nyvad-CALCIVIS (1.Messung/2.Messung) = 0,31/0,44 und ICDAS-CALCIVIS (1.Messung/2.Messung) = 0,25/0,39. Zwischen beiden Untersuchungen lag bei Auswertung mit Hilfe des Rasters kein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,47$ ). Hier war die Reproduzierbarkeit mit  $ICC=0,66$  ebenfalls hoch.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** CALCIVIS zeigte in der vorliegenden in-vitro Studie gute Ergebnisse zur Erfassung der Aktivität einer kariösen Läsion an Milchzähnen. Die Korrelationen zu den visuell-taktilen Verfahren ICDAS und Nyvad lagen in einem moderaten Bereich. Das Biolumineszenzverfahren ermöglicht, die Aktivität einer Karies digital darzustellen. So können geeignete Therapiemaßnahmen basierend auf dem Wissen um den Aktivitätsgrad einer Läsion eingeleitet werden. Durch die Abrufbarkeit der Befunde können Verlaufskontrollen durchgeführt werden und der Erfolg durchgeführter Therapiemaßnahmen kontrolliert werden. Die Quantifizierung der Ergebnisse über eine Auswertung mit Raster lieferte zwar gute Ergebnisse, doch ein Mehrwert für eine Therapieentscheidung wird nicht geschaffen.

## 7.2 Zusammenfassung Englisch

### **Correlation of the CALCIVIS® Imaging System with visual procedures for the detection of active carious lesions on primary teeth - an in-vitro study**

**Objective:** So far there are few possibilities to classify the activity of carious lesion, only the visual-tactile criteria can currently make this diagnosis. The aim of this study was to assess the correlation of the newly developed CALCIVIS Imaging System with the common visual criteria according to ICDAS and Nyvad for detecting activity of carious lesion on primary teeth. Furthermore, the reproducibility of the new system was tested. In addition, it was assessed whether a grid, which was put on the bioluminescence image for quantification, could better show the reproducibility.

**Material and Method:** 55 extracted primary teeth (34 primary molars, 21 primary front teeth) were available for this study. Teeth were cleaned and the areas that should be assessed were recorded with an intraoral camera. One or two measuring points were determined per tooth. All measuring points were classified visually by ICDAS and Nyvad. Subsequently all areas that should be assessed were identified with a prototype of CALCIVIS. Images were analyzed for presence of caries activity (bioluminescence). By creating a grid (0,5cm x 0,5cm) on the bioluminescence images, it should be investigated whether quantification of the results is possible. The images were re-analyzed after four weeks.

**Statistics:** The results were transferred in MS Excel and then transmitted in MedCalc 17.2. The frequency distribution of the visual examination was represented by cross tables. With the Chi-square four-field test according to McNemar, the first and second measurement series by CALCIVIS regarding to activity diagnosis have been compared. The correlation between CALCIVIS and the visual procedures according to ICDAS and Nyvad was demonstrated by the rank correlation coefficient according to Spearman. To check the results of the grid evaluation on significant differences the Wilcoxon Test was used. The Intra-Class-Correlation Coefficient was used to evaluate the reproducibility of the measurements with the grid.

**Results:** After visual examination of the available teeth, 27% of the measuring points were classified as inactive by Nyvad. By ICDAS, it was 28,6%. 73% of the measuring points were classified as active for Nyvad and 71,4% for ICDAS. CALCVIS however classified 25,4% as inactive and 74,6% as active in the second measurement. Both series of measurements were not significantly different ( $p=1$ ). With  $\kappa=0,79$  the reproducibility of the bioluminescence method was high. The correlation were  $r_s$ : Nyvad-CALCIVIS (1<sup>st</sup> measurement/2<sup>nd</sup> measurement) = 0,31/0,44 and ICDAS-CALCIVIS (1<sup>st</sup> measurement/2<sup>nd</sup> measurement) = 0,25/0,39. There was no significant difference between the two investigations ( $p=0,47$ ) when evaluating with the grid. The reproducibility was with ICC=0,66 high, too.

**Conclusion:** CALCIVIS demonstrated good results in the present in-vitro study for the detection of the activity of carious lesion on primary teeth. The correlations to the visual criteria ICDAS and Nyvad were in a moderate range. The bioluminescence method thus makes it possible to display the activity level of a carious lesion digitally. Thus, suitable therapeutic measures can be initiated based on the knowledge of the degree of the activity of a lesion. Due to the reliability of the findings, follow-up checks can be carried out and the success of performed therapeutic measures can be controlled. Although the evaluation of the bioluminescence images with a grid showed good results, no improvement for therapy decision could be identified.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Braga MM., de Benedetto MS, Imparato JCP, Mendes FM: New methodology to assess activity status of occlusal caries in primary teeth using laser fluorescence device. *J Biomed Opt* 2010; 15(4):047005.DOI: 10.1117/1.3463007.
2. Braga MM, Ekstrand KR, Martignon S, Imparato JCP, Ricketts DNJ, Mendes FM: Clinical performance of two visual scoring systems in detecting and assessing activity status of occlusal caries in primary teeth. *Caries Res* 2010; 44(3): 300-308.
3. Braga MM, Mendes FM, Martignon S, Ricketts DNJ, Ekstrand KR: In vitro comparison of Nyvad's system and ICDAS-II with Lesion Activity Assessment for evaluation of severity and activity of occlusal caries lesions in primary teeth. *Caries Res* 2009; 43(5): 405-412.
4. Bratthall D: Introducing the Significant Caries Index together with a proposal for a new global oral health goal for 12-year-olds. *Int Dent J* 2000; 50(6): 378-384.
5. Carvalho JC, Dige I, Machiulskiene V, Qvist V, Bakhshandeh A, Fatturi-Parolo C, Maltz M: Occlusal Caries: Biological Approach for Its Diagnosis and Management. *Caries Res* 2016; 50(6): 527-542.
6. Carvalho JC, Ekstrand KR, Thylstrup A: Dental plaque and caries on occlusal surfaces of first permanent molars in relation to stage of eruption. *J Dent Res* 1989; 68(5): 773-779.
7. Chesters RK, Pitts NB, Matuliene GB, Kvedariene A, Huntington E, Bendinskaite R, Balciuniene I, Matheson JR, Nicholson JA, Gendvilyte A, Sabalaite R, Ramanauskiene J, Savage D, Mileriene J: An abbreviated caries clinical trial design validated over 24 months. *J Dent Res* 2002; 81(9): 637-640.

8. Cotta F, de Castilho LS, Moreira AN, Paiva SM, Ferreira EF, Ferreira LC, Magalhaes CS: Lesion Activity Assessment (LAA) in Conjunction With International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) for Occlusal Caries Diagnosis in Permanent Teeth. *Oper Dent* 2015; 40(5): E189-196.
9. Du Q, Yu M, Li Y, Du H, Gao W, Mei H, Liu S: Permanent caries experience is associated with primary caries experience: a 7-year longitudinal study in China. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016; DOI: 10.1111/cdoe.12257.
10. Ekstrand KR, Bruun G, Bruun M: Plaque and gingival status as indicators for caries progression on approximal surfaces. *Caries Res* 1998; 32(1): 41-45.
11. Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Kidd EA: Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth of the occlusal surface: an in vitro examination. *Caries Res* 1997; 31(3): 224-231.
12. Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Kidd EA: Occlusal caries: pathology, diagnosis and logical management. *Dent Update* 2001; 28(8): 380-387.
13. Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Kidd EA, Qvist V, Schou S: Detection, diagnosing, monitoring and logical treatment of occlusal caries in relation to lesion activity and severity: an in vivo examination with histological validation. *Caries Res* 1998; 32(4): 247-254.
14. Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Longbottom C, Pitts NB: Visual and tactile assessment of arrested initial enamel carious lesions: an in vivo pilot study. *Caries Res* 2005; 39(3): 173-177.
15. Ekstrand KR, Zero DT, Martignon S, Pitts NB: Lesion activity assessment. *Monogr Oral Sci* 2009; 21: 63-90.

16. Fejerskov O, Kidd E: Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2009; Kap. 5, S. 71-96.
17. Francescut P, Zimmerli B, Lussi A: Influence of different storage methods on laser fluorescence values: a two-year study. Caries Res 2006; 40(3): 181-185.
18. Fyffe HE, Deery C, Nugent ZJ, Nuttall NM, Pitts NB: Effect of diagnostic threshold on the validity and reliability of epidemiological caries diagnosis using the Dundee Selectable Threshold Method for caries diagnosis (DSTM). Community Dent Oral Epidemiol 2000; 28(1): 42-51.
19. Galle A, Vernon B, Alison S: Evaluation of the Calcivis Imaging System's Ability to Assess Erosive Challenge to Enamel Over Time. Caries Res 2017; 51: 290-385.
20. Hannigan A, O'Mullane DM, Barry D, Schafer F, Roberts AJ: A caries susceptibility classification of tooth surfaces by survival time. Caries Res 2000; 34(2): 103-108.
21. Hansen NV, Nyvad B: Non-operative control of cavitated approximal caries lesions in primary molars: a prospective evaluation of cases. Journal of Oral Rehabilitation 2017; 44(7): 537-544.
22. Heidemann D: Kariologie und Füllungstherapie, in Praxis der Zahnheilkunde. München, Urban&Schwarzenberg, 2005; Kap. 1, S. 1-47.
23. Hellwege KD: Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe: Ein Leitfaden f.d. Individual-, Gruppenprophylaxe u. initiale Parodontaltherapie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003; Kap. 4, S. 31-38.
24. Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung: Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie. Köln, Dt. Zahnärzte-Verlag, 2013; Kap. 2, S. 15-79.

25. International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) Coordinating Committee, Criteria Manual. Bogota, Columbia and Budapest, Hungary 2009. [www.icdas.org](http://www.icdas.org). Accessed March 2017.
26. Ismail AI: Visual and visuo-tactile detection of dental caries. *J Dent Res* 2004; 83 (SpecNo): C56-66.
27. Ismail AI, Sohn W, Tellez M, Amaya A, Sen A, Hasson H, Pitts NB: The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35(3): 170-178.
28. Jablonski-Momeni A, Kneib L: Assessment of Caries Activity Using the Calcivis® Caries Activity Imaging System. *The open Access Journal of Science and Technology* 2016; 4: 7.
29. Jablonski-Momeni A, Moos J, Manesh SM, Stoll R: Diagnostic Accuracy of a Bioluminescence System for the Assessment of Caries Activity on Occlusal Surfaces. *Caries Res* 2018; 52: 279-287.
30. Jablonski-Momeni A, Ricketts DN, Rolfsen S, Stoll R, Heinzel-Gutenbrunner M, Stachniss V, Pieper K: Performance of laser fluorescence at tooth surface and histological section. *Lasers Med Sci* 2011; 26(2): 171-178.
31. Jablonski-Momeni A, Stachniss V, Ricketts DNJ, Heinzel-Gutenbrunner M, Pieper K: Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res* 2008; 42(2): 79-87.
32. Jakab DZ: Inequalities in health: challenges an opportunities in Europe. Budapest 2016; [www.who.int](http://www.who.int). Accessed July 2017.
33. Jordan AR, Micheelis W, Cholmakow-Bodechtel C: Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Köln, Dt. Zahnärzte-Verlag, 2016; S. 231-266.

34. Keyes PH: Recent advances in dental caries research. Bacteriology, bacteriological findings, and biological implications. *Int Dent J* 1962; 12: 443-464.
35. Kidd EAM: Essentials of dental caries. Oxford, Oxford Univ. Press, 2005; Kap. 1.4, S. 7-8.
36. Klimm W: Kariologie: Leitfaden für Studierende und Zahnärzte. München, Hanser, 1997; Kap. 3, S. 48-123.
37. König KG: Karies und Kariesprophylaxe: mit 17 Tab. Das Wissenschaftliche Taschenbuch. München, Goldmann, 1971; S. 22-81
38. Kühnisch J, Berger S, Goddon I, Senkel H, Pitts NB, Heinrich-Weltzien R: Occlusal caries detection in permanent molars according to WHO basic methods, ICDAS II and laser fluorescence measurements. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(6): 475-484.
39. Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33(1): 159-174.
40. Larsen MJ: Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res* 1990; 69 (SpecNo): 575-580.
41. Lehmann KM, Hellwig E, Wenz HJ: Zahnärztliche Propädeutik: Einführung in die Zahnheilkunde. Köln, Dt. Zahnärzte-Verlag, 2015; Kap. 6, S. 105-116.
42. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. Stuttgart, Thieme, 2015; Kap. 25.7, S. 540-545.
43. Lussi A: Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. *Caries Res* 1993; 27(5): 409-416.



44. Lussi A, Hotz P, Stich H: Fissure caries. Their diagnosis and therapeutic principles. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1995; 105(9): 1164-1173.
45. Macgregor AB: The position and extent of acid in the carious process. *Arch Oral Biol* 1961; 4: 86-91.
46. Marthaler TM: Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res* 2004; 38(3): 173-181.
47. Martignon S, Cortés A, Pitts NB, Ekstrand KR, Cabrera DF, Avila V, Castiblanco GA, Gamboa LF: Caries-Activity Assessment: Agreement Among Examiners from Clinical Assessments Ex-Vivo and Assessments from Bio-Luminescent Marker Images. *Caries Res* 2017; 51: 290-385.
48. Mejare I, Stenlund H, Zelezny-Holmlund C: Caries incidence and lesion progression from adolescence to young adulthood: a prospective 15-year cohort study in Sweden. *Caries Res* 2004; 38(2): 130-141.
49. Meyer-Lückel H, Paris S, Ekstrand KR: Karies: Wissenschaft und klinische Praxis. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2012; Kap. 2 & 5 S. 23-38 & 77-90.
50. Miller WD: Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig, Georg Thieme Verlag, 1889; Kap. 6, S. 111-161.
51. Momeni A, Hartmann T, Born C, Heinzl-Gutenbrunner M, Pieper K: Association of caries experience in adolescents with different preventive measures. *Int J Public Health* 2007; 52(6): 393-401.
52. Neuhaus KW, Vernon B, Kennedy A, Alison S, Lussi A: Evaluation of Chemiluminescence for Detection of Enamel Caries Lesion Activity. *Caries Res* 2017; 51: 290-385

53. Neuhaus KW, Nyvad B, Lussi A, Jaruszewski L: Evaluation of perpendicular reflection intensity for assessment of caries lesion activity/inactivity. *Caries Res* 2011; 45(4): 408-414.
54. Nolden R: *Zahnerhaltungskunde: präventive Zahnheilkunde*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1994; Kap. 5, S. 33-37.
55. Nyvad B: Diagnosis versus detection of caries. *Caries Res* 2004; 38(3): 192-198.
56. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V: Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res* 1999; 33(4): 252-260.
57. Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe 1997. Gutachten. DAJ Bonn 1998.
58. Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe 2000. Gutachten. DAJ Bonn 2001.
59. Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe 2004. Gutachten. DAJ Bonn 2004.
60. Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe 2009. Gutachten. DAJ Bonn 2009.
61. Pieper K, Born C, Hartmann T, Heinzel-Gutenbrunner M, Jablonski-Momeni A: Association of preventive measures with caries experience expressed by outcome variables. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007; 117(10): 1038-1044.
62. Pieper K, Dressler S, Heinzel-Gutenbrunner M, Neuhauser A, Kreckler M, Wunderlich K, Jablonski-Momeni A: The influence of social status on pre-school children's eating habits, caries experience and caries prevention behavior. *Int J Public Health* 2012; 57(1): 207-215.

63. Pieper K, Hulsmann M: Patient with high risk of caries. Definition, epidemiology and clinical aspects. *Zwr* 1990; 99(3): 160-162.
64. Pieper K, Weber K, Margraf-Stiksrud J, Heinzel-Gutenbrunner M, Stein S, Jablonski-Momeni A: Evaluation of a preventive program aiming at children with increased caries risk using ICDAS II criteria. *Clin Oral Investig* 2013; 17(9): 2049-2055.
65. Pitts NB: Clinical diagnosis of dental caries: an European perspective. NIH Consensus development conference on diagnosis and management of dental caries throughout life. Bethesda (Maryland), National Institut of Health 2001; 33-42.
66. Pitts NB, Stamm JW: International Consensus Workshop on Caries Clinical Trials (ICW-CCT)-Final Consensus Statements: Agreeing Where the Evidence Leads. *Journal of Dental Research* 2004; 83: 125-128.
67. Ricketts DNJ, Ekstrand KR, Kidd EA, Larsen T: Relating visual and radiographic ranked scoring systems for occlusal caries detection to histological and microbiological evidence. *Oper Dent* 2002; 27(3): 231-237.
68. Ricketts DNJ, Kidd EA, Wilson RF: Electronic diagnosis of occlusal caries in vitro: adaptation of the technique for epidemiological purposes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25(3): 238-241.
69. Ricketts DNJ, Watson TF, Liepins PJ, Kidd EA: A comparison of two histological validating techniques for occlusal caries. *J Dent* 1998; 26(2): 89-96.
70. Robert-Koch-Institut(Hrsg): Gesundheit in Deutschland. Berlin 2015; [www.rki.de](http://www.rki.de). Accessed July 2017.
71. Santamaria RM, Basner R, Schuler E, Splieth CH: Inequalities in dental caries experience among 6-year-old German children after the caries decline. *Acta Odontol Scand* 2015; 73(4): 285-291.

72. Shivakumar K, Prasad S, Chandu G: International Caries Detection and Assessment System: A new paradigm in detection of dental caries. *J Conserv Dent* 2009; 12(1): 10-16.
73. Singh R, Tandon S, Rathore M, Tewari N, Singh N, Shitoot AP: Clinical performance of ICDAS II, radiovisiography, and alternating current impedance spectroscopy device for the detection and assessment of occlusal caries in primary molars. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2016; 34(2): 152-158.
74. Souza JF, Boldieri T, Diniz MB, Rodrigues JA, Lussi A, Cordeiro RC: Traditional and novel methods for occlusal caries detection: performance on primary teeth. *Lasers Med Sci* 2013; 28(1): 287-295.
75. Splieth C, Rosin M, Gellissen B: Determination of residual dentine caries after conventional mechanical and chemomechanical caries removal with Carisolv. *Clin Oral Investig* 2001; 5(4): 250-253.
76. Topping GV, Pitts NB: Clinical visual caries detection. *Monogr Oral Sci* 2009; 21: 15-41.
77. Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, Schulte AG, Koch MJ, Rege-Walther M, Ismail A: Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12):Cd007592.DOI: 10.1002/14651858.CD007592.pub2.
78. Vernon B, Kennedy A, Alison S: Evaluation of the Calcivis Imaging System for Persistence of Images on Tooth Enamel Surfaces. *Caries Res* 2017; 51: 290-385
79. Vogel GL, Carey CM, Chow LW, Gregory TM, Brown WE: Micro-analysis of mineral saturation within enamel during lactic acid demineralization. *J Dent Res* 1988; 67(9): 1172-1180.

80. Weerheijm KL, Kidd EA, Groen HJ: The effect of fluoridation on the occurrence of hidden caries in clinically sound occlusal surfaces. *Caries Res* 1997; 31(1): 30-34.
81. WHO: oral health surveys-basic methods, World Health Organization, ed. 5, Geneva 2013.
82. Willershausen-Zönnchen BH: Kinderzahnheilkunde: ein Leitfaden für Ärzte und Zahnärzte. München, Urban & Schwarzenberg, 1995; Kap. 7, S. 61-77.
83. Winter J, Glaser M, Heinzl-Gutenbrunner M, Pieper K: Association of caries increment in preschool children with nutritional and preventive variables. *Clin Oral Investig* 2015; 19(8): 1913-1919.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

Auflistung aller in der Arbeit verwendeten Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
Bsw.	beispielsweise
Bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CI	Konfidenzintervall
D1	Karies auf Schmelz-und Dentinebene
D3	Karies auf Dentinebene
DAJ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
et al.	et alteri (und andere)
evtl.	Eventuell
Hrsg.	Herausgeber
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICDAS	International Caries Detection and Assessment System
ICW-CTT	International Consensus Workshop on Caries Clinical Trials
κ	kappa
μl	Mikroliter
min.	Minuten

---

ml	Milliliter
ms	Millisekunde
Nm	Nanometer
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
$r_s$	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
S.	Streptokokkus
sek.	Sekunde
SIC	Significant Caries Index
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
$\leq$	kleiner gleich
%	Prozent

## 10 Materialliste

Auflistung der in der Studie verwendeten Materialien.

Materialien zur Reinigung und Lagerung der Zähne

- Reinigungspaste Clinpro Prophy Paste, 3M ESPE, Seefeld
- Miniatur-Zahnreinigungsbürstchen, Pluradent, Offenbach
- Handscaler
- WHO-Sonde
- Destilliertes Wasser
- 0,001% Natriumazid
- Silaplast Futur, Detax GmbH, Ettlingen

Materialien zur visuellen Befundung

- Zahnärztliche Operationsleuchte
- Luftpüster (Multifunktionsspritze)

Materialien zur Biolumineszenzuntersuchung

- CALCIVIS Dark Box Imaging System
- Software: Pylon & Fiji
- Laptop: Acer TravelMate 290, Intel Pentium M Prozessor 1,40 GHz,  
Betriebssystem Windows XP
- Basler acA1300-gm Kamera
- Pipette
- CALCIVIS Protein



## **11 Lebenslauf**

Seite 69 enthält persönliche Daten und ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

## 12 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Mainz waren folgende Damen und Herren:

Al-Nawas, Azaripour, Bayadse, Behl, Behneke, Bell, Briseno, Brüggemann, Burwinkel, Carella, Christmann, Daubländer, d'Hoedt, Dietrich, Ehlers, Eichel-Streiber, Erbe, Ernst, Ferrari-Peron, Hassan, Holemann, Igiel, Jacobs, Jakob, Jourdan, Kasaj, Kilb, Kirischuk, Kittner, Kleinert, Kraft, Lehmann, Luhmann, Lutz, Mahmoodi, Mittmann, Moergel, Mueller, Nölken, Patyna, Prüll, Rentschler, Reuter, Rude, Sagheb, Scheller, Schiegnitz, Schulze, Spiwoks-Becker, Straub, Tamas, Wagner, Walenta, Walter, Wehrbein, Wentaschek, Wolf, Wolloschek, Wriedt, Zahorka

## **13 Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni für die Bereitstellung des Themas bedanken. Für eine tolle Betreuung, schnelle Korrekturen und Antworten auf jegliche Fragen.

Bei der Firma CALCIVIS® für die Bereitstellung ihres Gerätes.

Bei meinem jüngeren Bruder für die unermüdliche Hilfe bei technischen Problemen.

Und vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner gesamten Familie und meinem Freund bedanken für jegliche Art der Unterstützung während meines Studiums.